

EV 094 907 180 US

筋管形成の過程に於ける筋原細胞同士の接着・融合に関与している新規な物質を提供すること。

細胞、特に筋原細胞の融合又は接着又は凝集活性を有する膜蛋白質であるメルトリン及びその各領域ポリペプチド、それらをコードするDNA、該DNAに対するアンチセンスRNA、これらメルトリン及びその各領域ポリペプチドに対する各種抗体、該DNAを含む発現ベクター、該発現ベクターによる形質転換体、及び該形質転換体を使用する上記メルトリン及びその各領域ポリペプチドの製造方法及びメルトリンもしくはメルトリンアンタゴニストを有効成分とする医薬組成物。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	SD	スーダン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BE	ベルギー	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TD	チャード
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MW	モザンビーク	TR	トルコ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CH	スイス	KE	ケニア	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CI	コート・ジボアール	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	US	米国
CM	カメルーン	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
CN	中国	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェコ共和国	LI	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル	YU	ユーゴスラビア
DE	ドイツ	LK	スリランカ	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明 細 書

メルトリン

技術分野

本発明は、細胞、特に筋原細胞の融合又は接着又は凝集活性を有するメルトリン及びその各領域ポリペプチド、それらをコードするDNA、該DNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、これらメルトリン及びその各領域ポリペプチドに対する各種抗体、該DNAを含む発現ベクター、該発現ベクターによる形質転換体、該形質転換体を使用する上記メルトリン及びその各領域ポリペプチドの製造方法及びメルトリンもしくはメルトリンアンタゴニストを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

筋形成において、未分化中胚葉細胞由来の筋肉形成細胞から分裂・増殖して分化した筋原細胞は、最終回の分裂以後、ミオシンやアクチン等の筋肉特異的物質の合成を開始するとともに、隣接する同種の細胞との間でお互いの細胞質膜が接着・癒合し、接着面での細胞境界を失って、筋管と呼ばれる多核のシンシチウムに変わる。

これまでに、N-カドヘリン(Knudsen, K.A. et al., Expl. Cell Res., 188, 175-184 (1990), Merge, R.M. et al., J. Cell Sci., 103, 897-906 (1992)), 及びM-カドヘリン(Donalies, M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A. 88, 8024-8028 (1991), N-CAMs (Merge, R.M. et al., J. Cell Sci., 103, 897-906 (1992) 及びその他), V-CAMs 及びインテグリン類(Rosen, G.D. et al., Cell 69, 1107-1119

(1992) その他)等を含む幾種類かの膜蛋白質がこの筋管形成に関与していることが報告されている。

しかしながら、筋原細胞同士のお互いの細胞質膜が接着・癒合して筋管と呼ばれる多核のシンシチウムに変わる過程の分子的な機序については、未だ十分に理解されてはいない。

一方、ウイルスが細胞に感染する際に関与する接着因子として、「融合ペプチド」と呼ばれる物質も知られている (Morrison, T. G. Virus Res., 10, 113-136 (1988) その他)。卵と精子との接着に関与する分子として最近単離されたファーテリンは、ルベラウイルスの融合ペプチドに類似する配列を含んでいることが判った (Biobel, C. P. et al., Nature 356, 248-252 (1992) その他)。

このように、接着活性を有する分子は多く知られており、インテグリン類等については、それを阻害する物質が医薬品として開発・研究されている。

今回、本発明者は新規な接着に係わる分子の単離を試みた。特に上記筋管形成の過程に於ける筋原細胞同士の接着・融合には、卵と精子との接着と同様に、融合ペプチド様の接着因子が関与しているのではないかと仮定に立って、ファーテリン α および β で保存性の高い配列をプローブとして使用して、細胞の接着にかかわる新規な物質のクローニングに成功して、これをメルトリンと命名し本発明を完成させた。

発明の開示

即ち、本発明は、新規な物質であるメルトリンに係わる。メルトリンの1つの特徴は筋細胞の分化誘導過程で発現され、ファーテリン α 、 β と保存性の高い配列を有することである。また、メルトリンの他の特徴は細胞の融合または接着または凝集に関わる蛋白質であるということに

ある。すなわち、メルトリンを介して筋細胞等ある種の細胞では、細胞間の融合、接着もしくは凝集が生じる。

細胞の融合とは、2つ以上の細胞が互いに1つの細胞のように融合し、多核細胞が形成されることである。細胞の接着とは、2つ以上の細胞が互いに接着することである。また、凝集とは2つ以上の細胞（特に液体中に存在している細胞）が集合し細胞塊を形成することである。細胞間で接着が生じ、それに引き続く現象として、融合および凝集が観察されとも考えられる。

本発明のメルトリンは、その起源は特に限定されない。したがって、特記しない限り、本明細書においてメルトリンとは、前記特徴を有するいかなる動物由来のポリペプチドをも含む。また、後の実施例で示すように、同一の動物種から前記特徴を有する少なくとも3種の分子種（ α 、 β 、 γ ）が単離されている。本明細書においては、メルトリンとは、特記しない限り、これらのいずれの分子種をも含む。

本発明のメルトリンの具体例はマウスのメルトリン α 、 β 及び γ であり、それらは、それぞれ、図2a～図2j、図3a～図3j及び図4a～図4iに示されるアミノ酸配列、もしくはその部分配列で特徴づけることができる。

その他の具体例として、ヒトのメルトリン α 、 β 、 γ がある。ヒトのメルトリン α 、 β 、 γ は、それぞれ、図12a～図12bまたは図15a～図15fまたは図23a～図23bのいずれか、図16または図17a～図17cのいずれか、図13a～図13dに示されたアミノ酸配列もしくはその部分配列を含有することを特徴とする。

尚、上記のアミノ酸配列は、本発明のメルトリンの一具体例にすぎず筋細胞で発現しファーターリン α 、 β と保存性の高い配列を有する、もしくは、細胞の融合または接着または凝集に関わる限り、上記アミノ酸配

部が異なるものも、本発明のメルトリンに含まれるものである。今回、本発明者が明らかにしたように、図2 a～図2 jに示したマウス由来のアミノ酸配列のデイスインテグリン領域からシステイン・リッチ領域にかけての部分と図12 a～図12 bのヒト由来のアミノ酸配列とは高いホモロジーをしめす。このように、上記のアミノ酸配列と約80%以上、好ましくは約90%以上のホモロジーを示す物質は、メルトリンとしての機能を残していると考えられる。特にマウスもしくはヒトのメルトリン α 、 β 、 γ のメタロプロテアーゼ領域からデイスインテグリン領域にかけての領域と、約80%以上、好ましくは約90%以上のホモロジーを示す配列を有する物質は、その前後の配列が全て異なっても同様の活性を有するものと考えられる。したがって、上記アミノ酸配列もしくはその一部と高いホモロジーを示し、ヒトもしくはマウスメルトリンと同様の活性を示す物質は本発明のメルトリンに含まれる。

いいかえると、本発明のメルトリンは、図2 a～図2 j、図3 a～図3 jおよび図4 a～図4 i、図12 a～図12 b、図13 a～図13 d、図15 a～図15 f、図16、図17 a～図17 cまたは図23 a～図23 bのいずれかのアミノ酸配列をコードする塩基配列に相補的な配列と、ハイブリダイズする塩基配列によってコードされるアミノ酸配列を有するものとして特徴づけることができる。

メルトリンは、後に記載する実施例に示されるように、細胞内領域、膜貫通領域、細胞外領域からなる膜蛋白質および膜貫通領域を持たない可溶性蛋白質として生体内に存在している。細胞外領域には、前駆体領域、メタロプロテアーゼ領域、デイスインテグリン領域、システイン・リッチ領域が含まれており、メルトリン α については、そのシステイン・リッチ領域中に、融合ペプチド様配列が含まれている（図8参照）。

このうち、ディスインテグリン領域は、細胞の接着、融合もしくは凝集というメルトリンの機能に必要不可欠な領域である。一方、前駆体領域やメタロプロテアーゼ領域は、メルトリンが特定の臓器や組織、条件下において活性を発揮するために、調節的な働きをする配列であると考えられる。ヘビ毒中に発見されたディスインテグリンは、血小板IIb/IIIaに結合することが知られている。したがって、メルトリンのディスインテグリン領域もそれ自体、細胞に結合する作用を有することが予想される。また、メタロプロテアーゼ領域はそれ自体で、その名の通り、蛋白分解酵素としても働きうる。

したがって、本発明は、メルトリンの任意の一部を含むポリペプチドにも係わる。当該ポリペプチドには、メルトリンの各領域部分そのもの、メルトリンの各領域を少なくとも含むポリペプチド、メルトリンの任意の一部分、メルトリンの任意の一部分の配列を少なくとも含むポリペプチド、およびメルトリンの任意の各領域もしくはメルトリンの任意の一部分が任意の順番で結合した配列を少なくとも含むポリペプチドが含まれる。また、本発明には、上記ポリペプチドに化学的修飾を施したり、塩を形成させたものも含まれる。

本発明のポリペプチドの好ましい例は、ディスインテグリン領域の一部からなるポリペプチド、ディスインテグリン領域そのものからなるポリペプチド、少なくともディスインテグリン領域を含むポリペプチド、少なくともディスインテグリン領域とシステインリッチ領域を含むポリペプチドである。他の好ましい例は、メタロプロテアーゼ領域とディスインテグリン領域とシステインリッチ領域を少なくとも含むポリペプチドである。また、メルトリンのメタロプロテアーゼ領域の一部からなるポリペプチド、メタロプロテアーゼ領域そのものからなるポリペプチドも好ましい例である。

上清中に分泌され、培養上清中から効率よく回収することができるという利点がある。

マウスおよびヒトのメルトリン α 、 β 、 γ において、前駆体領域、メタロプロテアーゼ領域、ディスインテグリン領域、システインリッチ領域、膜貫通領域、細胞内領域が、図2 a～図2 j、図3 a～図3 j、図4 a～図4 i、図12 a～図12 b、図13 a～図13 d、図15 a～図15 f、図16、図17 a～図17 c、図23 a～図23 bに示したアミノ酸配列のどの部分にあたるかは実施例で考察した。しかしながら、それらのアミノ酸配列で規定されたポリペプチドは、本発明のポリペプチドの一具体例にすぎず、それらのアミノ酸配列を本質的に含むポリペプチドも本発明に属する。即ち、例えば、各領域の境目は、これに限定されるものでなく実施例で考察した各領域の境目から、1個～約20個分N末端方向またはC末端方向、もしくはその両方にずれた領域を含むポリペプチドも、それが上記アミノ酸配列で規定したポリペプチドと同様の機能を有する限り、本発明のポリペプチドに含まれる。同様に、各領域と同様の機能を有する限り、該アミノ酸配列において、アミノ酸

の欠失、変更、追加及び挿入等によって、その一部が異なるものも、本発明のポリペプチドに含まれるものである。

例えば、上記図中の各領域のアミノ酸配列と80%以上のホモロジーを有するアミノ酸配列、より好ましくは90%以上のホモロジーを有するアミノ酸配列を有するポリペプチドは、本発明のポリペプチドと同様の機能を有すると予測され、本発明のポリペプチドに含まれる。

本発明のメルトリンは、細胞同士や細胞とプレート等の器具を接着させるために使用することができる。また、本発明のメルトリンと他の任意の物質を融合して、筋細胞の培養系や組織、生体に投与すれば、その成分を筋細胞へ効率的に運搬させることができる。

一方、メルトリンの一部を少なくとも含むポリペプチドは、培養系に添加することによって、細胞同士の接着、または凝集、もしくは融合を競合的に阻害することが可能である。特にディスインテグリン領域の一部、ディスインテグリン領域そのもの、もしくはディスインテグリンを含む可溶型のポリペプチドは、細胞の接着を阻止するための医薬組成物の有効成分として使用することができる。例えば、血小板の接着を阻止し、血栓形成や血液凝固を抑制する抗凝固剤として、血栓症やDIC、多臓器不全の治療薬として使用することが可能である。また、癌細胞の転移にはインテグリンファミリーをはじめとする接着因子が関与していると考えられているので、当該ディスインテグリン領域を含むポリペプチドは、癌の発育を抑制したり癌細胞が他の細胞へ接着するのを抑制して転移を予防するための薬剤としても使用しうる。さらに、破骨細胞の形成においても細胞同士の接着が重要な役割を担っていることが知られている。実施例で示すように、本発明者等は、その接着を担う分子の1つがメルトリンであり、抗メルトリン抗体によって、破骨細胞の形成を抑制し、骨吸収の亢進を抑制できることを明らかにしている。したがっ

て、本発明のメルトリンのディスインテグリン領域を含むポリペプチド、特にメルトリン α もしくは β のディスインテグリン領域を含むポリペプチドは、抗メルトリン抗体と同様に、骨吸収を抑制するための医薬組成物の有効成分として使用することが可能である。

また、メルトリンの一部を少なくとも含むポリペプチドのうち、メタロプロテアーゼ領域を含むポリペプチドは、それ自身蛋白分解酵素として、もしくは生体内で他の蛋白分解酵素を競合的に阻害するポリペプチドとして使用することができ、炎症性疾患の治療薬として利用することが可能である。

本発明のメルトリンおよびポリペプチドは、これらの利用法のみでなく、抗体作成の際の抗原としても使用できる。

本発明は、また、本発明のメルトリンまたはメルトリンの任意の一部を含むポリペプチドのアミノ酸配列をコードする塩基配列を含むDNAにも係わる。かかるDNAは、染色体DNA、cDNA等のいかなるDNAをも包含する。

本発明のDNAは、その起源は特に限定されない。本発明のDNAの具体例はマウスのメルトリン α 、 β 及び γ もしくはそれらの一部を含むポリペプチドをコードするDNAであり、それらは、それぞれ、図5a～図5j、図6a～図6h、図7a～図7eのコーディング領域もしくはその部分配列で特徴づけることができる。その他の具体例としては、ヒトのメルトリン α 、 β 、 γ もしくはそれらの一部を含むポリペプチドをコードするDNAであり、それぞれ図12a～図12bまたは図15a～図15fまたは図23a～図23bのいずれか、図16または図17a～図17cのいずれか、図13a～図13dに示された塩基配列のコーディング領域もしくはその部分配列で特徴づけることができる。

なお、これらの図において、前駆体領域、メタロプロテアーゼ領域、

ディスインテグリン領域、システインリッチ領域の各領域、膜貫通領域、細胞内領域をコードする塩基配列が、図の配列のどの部分に相当するかについては実施例で考察した。しかしながらそこで規定した部分は一具体例に過ぎず、それらの塩基配列を本質的に含むDNAも本発明に属する。即ち、各領域の境目はこれらに限定されるものではなく、例えば、リーディングフレームがはずれない限り、実施例で考察した各領域の境目から1個～約60個分、5'末端方向、3'末端方向、もしくはその両方にずれた塩基配列で規定されたDNAも、それが、前駆体領域、メタロプロテアーゼ領域、ディスインテグリン領域、システインリッチ領域、膜貫通領域、細胞内領域と実質的に同様の機能を有するポリペプチドをコードするものであれば本発明のDNAに含まれる。

さらに、上記図で示された塩基配列以外にも、遺伝暗号の縮重を考慮して化学合成や遺伝子工学的手法によって作成される同一アミノ酸配列をコードする塩基配列もしくはその一部を含むDNAも本発明のDNAに含まれる。また、今回発明者らが明らかにしたように、マウスとヒトのメルトリンとは、互いに高いホモロジーを有することから、上記アミノ酸配列と約80%以上、好ましくは90%以上のホモロジーを示す物質はメルトリンとしての機能を残していると考えられる。そして、このようなホモロジーのあるポリペプチドをコードするDNAは、互いにハイブリダイズすることが予想される。したがって、上述の図で示した塩基配列に相補的な塩基配列を有するDNAをプローブとして用い、ハイストリージェンシーな条件下でハイブリダイゼーションを行った場合に得られるDNA断片は本発明のDNAに含まれる。

マウスメルトリン α 、 β 、 γ 、ヒトメルトリン α 、 β 、 γ をコードするDNAもしくはその一部は、後述の実施例に記載されているように、プラスミドベクターに組み込まれ、それで形質転換した大腸菌は工業技

術院生命工学工業技術研究所に寄託されている。

本発明のDNAは公知の方法で作成することが可能である。例えば、該cDNAは、従来公知の方法によって、cDNAライブラリーを作成し、図2a～図2j、図3a～図3j、図4a～図4i、図12a～図12b、図13a～図13d、図15a～図15f、図16、図17a～図17cもしくは図23a～図23bに示したアミノ酸配列の一部のポリペプチドに対する重鎖プライマーを使用してPCR（例えば、Michael A. I. 等, PCR Protocols, a guide to method and application, Academic Press, 1990, 参照）により得ることが出来る。例えば、ディスインテグリン領域のアミノ酸配列をコードする重鎖プライマーを使用してPCRを行う。または、得られた増幅断片の塩基配列をもとにプローブを作製し、ハイブリダーゼーション法によっても、本発明のDNAを得ることができる。cDNAライブラリーを得るための材料としては、実施例で示すように、筋芽細胞を分化誘導させたもの、骨髓、胎児肺細胞が好ましい。また、この他に、cDNAライブラリーとしては、胎盤や絨毛細胞、胎児細胞から作製した公知のライブラリー等を利用することも可能である。

本発明のDNAのうち、メルトリンの任意の一部を任意の順序で結合させたポリペプチドをコードするDNAは、例えば以下の方法で作成することができる。すなわち、メルトリンの任意の一部をコードする各DNA断片をPCRにより増幅させる。このとき、必要があれば適当な制限酵素認識配列を有するようにプライマーを設定しても良い。リーディングフレームがずれないように注意し、得られた断片をDNAリガーゼを使用して連結させる。

本発明のDNAは、本発明のメルトリンもしくは本発明のポリペプチドを、遺伝子工学的に生産するために使用することができる。当該DN

Aを使用した、本発明のメルトリンもしくはポリペプチドの生産は、公知方法を参考にして行うことができる（例えば、(Sambrook J.) 等、Molecular Cloning a Laboratory Manual 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, New York, 1989 参照）。

本発明のDNAは、適当なベクターに組み込んで遺伝子治療等に使用することも可能である。例えば、任意の生理活性物質をコードする塩基配列を本発明のDNAの下流に融合させたDNAを作成し、適当なウイルス由来のベクターに組み込んで、生体内の細胞を形質転換させると、該生理活性物質は、本発明のメルトリンとの融合蛋白質として発現される。そして、該生理活性物質は、メルトリンが接着する生体内の細胞の周辺に集積させることができる。

更に、本発明は、本発明のメルトリンまたはメルトリンの任意の一部を含むポリペプチドをコードするDNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体に係わるものである。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体は、メルトリンをコードする塩基配列もしくはその一部に相補的な塩基配列を有するか、メルトリンもしくはその一部を含むポリペプチドの発現を阻止する機能を有することで特徴づけられる。後者のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体には、メルトリンをコードする塩基配列もしくはその一部に相補的に結合して発現を阻止するものの他、メルトリンのコーディング領域の上流、下流のノンコーディング領域に相補的に結合するものも含まれる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体の具体例は、本発明のDNAもしくはその一部に相補的な塩基配列を有する。特に好ましくは、図5a～図5j、図6a～図6h、図7a～図7e、図12a～図12b、図13a～図13d、図15a～図15f、図16

、図 17 a～図 17 c および図 23 a～図 23 b のいずれかに記載の DNA もしくはその一部の相補鎖を有するオリゴヌクレオチドもしくはその誘導体である。アデニン (A) に対する相補的塩基としてはチミン (T) のかわりにウラシル (U) であってもよい。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体には、その立体構造や機能がオリゴヌクレオチドと類似するものすべてが含まれる。たとえば、オリゴヌクレオチドの 3' 末端もしくは 5' 末端に他の物質が結合した物や、オリゴヌクレオチドの塩基、糖、リン酸の少なくともいずれか 1 つにおいて、置換や、修飾が生じた物質、天然には存在しないような、塩基、糖、リン酸を有する物や、糖-リン酸骨格以外の骨格 (バックボーン) を有するもの等である。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体のは、公知方法で製造することができる (例えば、スタンレー T. クルーク (Stanley T. Crooke) およびベルナルド レブロー (Bernald Lebleu) 編、in Antisense Research and Applications, CRC 出版、フロリダ, 1993 年)。

天然の DNA や RNA であれば、目的とする本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチド配列の 5' 末端、3' 末端に相補的な配列をもつセンスプライマー、アンチセンスプライマーを化学合成し、メルトリン遺伝子もしくはメルトリンをコードする RNA を鋳型として PCR 法により本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドを得ることができる。また、メチルフォスフォネート型やフォスフォロチオエート型等、誘導体の中には、化学合成機 (たとえばパーキンエルマージャパン (株)、394 型) を使用して合成できるものもある。この場合には、化学合成機に添付されたマニュアルに従って操作を行い、得られた合成産物を逆相クロマトグラフィー等を用いた HPLC 法により精製することによっても、

目的のアンチセンスオリゴヌクレオチドもしくはアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体を得ることができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体はラジオアイソトープや蛍光物質、酵素、発光物質で標識して、試料中にメルトリンもしくはその一部が存在するか否かを測定するためのプローブとして使用することができる。また、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体は、生体におけるメルトリンの発現を阻止するための医薬品として使用することができる。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体を用いて、メルトリンもしくはその一部の発現を阻止するには、それらを直接適当な溶媒に溶解もしくは懸濁して使用してもよいし、リボソーム中に封入したり、適当なベクターに組み込んだ形にして使用する。

本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびアンチセンスオリゴヌクレオチド誘導体を医薬用途に使用する場合には、医薬品として使用するのに適した純度のものを、薬理学的に許容されうる使用方法で使用する事が好ましい。

前述のように、メルトリンは骨格筋形成に加え破骨細胞の形成や癌の発育・転移に関与すると考えられる。したがって、本発明のアンチセンスオリゴヌクレオチドまたはその誘導体を用いてメルトリンの発現を阻止することにより、癌の治療及び癌転移の予防や、骨吸収を抑制して骨粗鬆症や高カルシウム血症を治療することが可能である。

更に、本発明は、本発明のメルトリンもしくはその任意の一部を少なくとも含む本発明のポリペプチドを認識する抗体に係わる。言い換えると、該抗体は、本発明のメルトリンのみを認識する抗体、本発明のポリペプチドのみを認識する抗体、もしくはそれらの両方を認識する抗体で

ある。

該抗体には、本発明のメルトリンもしくは本発明のポリペプチドを特異的に認識する抗体に加え、他のポリペプチドと交叉反応するような抗体も含まれる。また、メルトリン α 、 β 、 γ のいずれかの分子種を特異的に認識する抗体、メルトリン α 、 β 、 γ の2つ以上の分子種を認識する抗体のいずれもが含まれる。さらに、特定の動物種（例えばヒトもしくはマウス）由来のメルトリンもしくはその一部を少なくとも含むポリペプチドのみを認識する抗体、2つ以上の動物種由来のメルトリンもしくはその一部を少なくとも含むポリペプチドを認識する抗体いずれもが含まれる。

本発明の抗体は、好ましくは、図2a～図2j、図3a～図3j、図4a～図4i、図12a～図12b、図13a～図13d、図15a～図15f、図16、図17a～図17cおよび図23a～図23bのいずれかに記載のアミノ酸配列もしくはその一部を認識する抗体である。

さらに好ましくは、図2a～図2j、図3a～図3j、図4a～図4i、図12a～図12b、図13a～図13d、図15a～図15f、図16、図17a～図17cおよび図23a～図23bのいずれかに記載のアミノ酸配列もしくはその一部を少なくとも有するポリペプチドを、必要があれば適当なキャリアと結合させて投与抗原として動物に免疫して得られる抗体である。例えば、図5a～図5j、図6a～図6h、図7a～図7e、図12a～図12b、図13a～図13d、図15a～図15f、図16、図17a～図17c、図23a～図23bに記載の塩基配列もしくはその一部を有するDNAを適当な発現ベクターに組み込み、該ベクターで適当な宿主を形質転換して、該メルトリンを生産させる。そして、形質転換体の菌体もしくは培地からメルトリンを精製して、それを投与抗原として得られる抗体である。更に、該形質転換体

の菌体そのものもしくはメルトリンを発現している任意の細胞そのものを投与抗原として得られたものであってもよい。このような形質転換体および細胞は、メルトリン α 、メルトリン β 、メルトリン γ のいずれか1種を発現しているものであっても、2種以上を発現しているものであってもよい。また、メルトリンの一部のアミノ酸配列からなるポリペプチドを化学合成し、KLH（キーホールリンペットヘモシアニン）等のキャリアと結合させ、それを投与抗原として得られる抗体であってもよい。

抗原としてメルトリンの一部を使用しても、メルトリンの全体を認識する抗体を得ることができるし、マウスメルトリンもしくはその一部を抗原として使用しても、ヒトメルトリンもしくはその一部を少なくとも含むポリペプチドを認識する抗体を得ることが可能である。

本発明の抗体にはモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体のいずれもが含まれる。また、該抗体は、いずれのクラス、サブクラスに属するものであってもよい。

該抗体は、公知方法によって（（例えば、免疫実験操作法、日本免疫学会編、日本免疫学会発行、参照）作製することができる。以下に、その一例を簡単に説明する。

まず、図5a～図5j、図6a～図6h、図7a～図7e、図12a～図12b、図13a～図13d、図15a～図15f、図16、図17a～図17c、図23a～図23bに記載の塩基配列のコーディング領域もしくはその一部を組み込んだ発現ベクターで、適当な宿主を形質転換して、これを抗原とするか、もしくは当該形質転換体に該メルトリンを生産させ、形質転換体の菌体もしくは培地からメルトリンを精製し、これを抗原とするか、上記図に記載のアミノ酸配列からなるポリペプチドを化学合成し、KLH（キーホールリンペットヘモシアニン）等の

キャリアと結合させ、精製して抗原とする。抗原を、もしくはフロイントの完全アジュバント（FCA）や不完全アジュバント（FIA）等の適切なアジュバントと抗原とを、動物に接種し、2～4週間の間隔で追加免疫する。追加免疫後、採血を行い抗血清を得る。免疫する動物は、ラット、マウス、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ニワトリ、ヤギ、ブタ、ウシ等から、目的の抗体を産生しうる動物種を選択して使用する。ポリクローナル抗体は、得られた抗血清を精製することによって得る事が出来る。精製は、塩析、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー等の公知方法を適宜組み合わせて行えば良い。

モノクローナル抗体を得るには以下のように行う。すなわち、免疫した動物から脾細胞もしくはリンパ球等の抗体産生細胞を採取し、ポリエチレングリコール、センダイウイルス、電気パルス等を用いる公知方法によって、ミエローマ細胞株等と融合し、ハイブリドーマを作製する。その後、本発明のメルトリンに結合する抗体を産生しているクローンを選択して培養する。選択されたクローンの培養上清から、塩析、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー等の公知方法を適宜組み合わせてモノクローナル抗体を生成する。

本発明の抗体は、さらに、メルトリンが有する、細胞の融合または接着または凝集活性を阻害する、所謂、中和抗体であり得る。該中和抗体には、メルトリンの活性を完全に抑制するもの、部分的に抑制するもののいずれもが含まれる。

中和抗体のスクリーニングの1つの方法は、抗血清や、ハイブリドーマの培養上清を、メルトリン発現細胞の培養系に加え、細胞の融合や凝集の阻害を指標に行う方法である。スクリーニングの結果、選別された血清やハイブリドーマ培養上清から公知方法を組み合わせて目的の抗体を精製する。

本発明の抗体には、本発明のポリペプチドもしくはその一部を認識して結合するものであれば、F a b、F (a b')、F (a b')₂、もしくはF v も含まれる。また、H鎖とL鎖のF vを一本鎖となるように連結させたシングルチェーンF vをコードするような遺伝子を構築し、これを適当な宿主細胞で発現させて得られるシングルチェーンF vも本発明の抗体に含まれる。さらに、本発明のポリペプチドもしくはその一部を認識するものであれば、キメラ抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体も本発明に含まれる。

例えば、キメラ抗体は、本発明のメルトリンまたはポリペプチドを認識するマウス抗体の定常部をコードする遺伝子を、ヒト抗体の定常部をコードする遺伝子と置き換え、再構成された遺伝子を動物細胞で発現させることにより得ることができる。ヒト抗体は *in vitro* sensitization 法 (Borrebæck, C.A.K.J. Immunol, Meth., 123, 157, 1989 参照) や S C I D マウスを用いた方法 (工藤俊雄, 組織培養, 19, 61-65, 1993 参照) 等の方法で得ることができる。また、ヒト化抗体は、相補性決定部位 (C D R) がマウス抗体の C D R と置き換えられた抗体をコードするように遺伝子を再構成させ、それを動物細胞で発現させることにより得ることができる (Carter等、Pro. Nat. Acad. Sci. 89巻、4285頁、1992年)。

必要に応じ、再構成されたヒト化抗体の C D R が適切な抗原結合部位を形成するように可変領域のフレームワークを、マウスのフレームワークとホモロジーが高い配列となるようにアミノ酸の置換をしても良い。このようなヒト化抗体の好ましい例は、後述の中和抗体 F 9 3 2 - 1 5 - 2 や F 9 3 7 - 9 - 2 と同一の C D R を有するものである。当該好ましいヒト化抗体を得るには、実施例で示したハイブリドーマ F 9 3 2 - 1 5 - 2 や F 9 3 7 - 9 - 2 から抗体をコードする DNA を作製し

、CDR部分以外がヒト由来の配列となるようにヒト抗体をコードするDNAと連結させる。さらに必要に応じてフレームワーク部分をコードするDNAに変異を導入する。得られたDNAを適当な発現ベクターに組み込んで、適当な細胞を形質転換させ、形質転換体の培養上清から精製する。

本発明の抗体は、蛍光物質、酵素、発光物質もしくはラジオアイソトープで標識して体液中や組織中に存在するメルトリンもしくはその分解産物を検出するために使用することができる。先述のように、メルトリンは、筋管形成、骨吸収、癌の転移と係わっていると考えられるので、各組織や体液中におけるメルトリンの有無を検出できれば、疾患の進行度や、予後の予測、治療効果の確認をすることが可能になる。該抗体は、また、メルトリンを精製するために使用する抗体カラムの作製、精製時の各分画中のメルトリンを検出するために使用することができる。

また、本発明の抗体のうち中和抗体は、細胞の融合または接着または凝集を阻害するため、更に、骨吸収の抑制や、炎症の抑制、血液凝固の抑制、癌転移の抑制を目的とした医薬組成物の有効成分となる。又、培養中の細胞のアグリゲーションを阻止する培養用の試薬としても使用可能である。抗体を医薬組成物の有効成分として用いる場合には、抗原性の点から前述のようにして得られるヒト抗体やヒト化抗体が好ましい。

又、本発明は、先述した本発明のDNAを含有するベクターに係わる。本発明のベクターは、上記DNAに加え、必要に応じて、エンハンサーの配列、プロモーターの配列、リボゾーム結合配列、コピー数の増幅を目的として使用される塩基配列、シグナルペプチドをコードする塩基配列、他のポリペプチドをコードする塩基配列、ポリA付加配列、スプライシング配列、複製開始点、選択マーカーとなる遺伝子の塩基配列等を含んでいてもよい。

該ベクターは、先述した本発明のDNAを、当業者に公知の方法（例えばサムブルック J. (Sambrook J.)等、Molecular Cloning, a Laboratory Manual 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, ニューヨーク (New York), 1989年、参照）で、任意のベクターに組み込むことにより作製できる。メルトリンもしくはその一部をコードするDNAの好適な例は、本発明のDNAに対する説明の欄ですでに開示している。当該DNAを組み込むベクターは、プラスミドベクター、ファージベクター、ウイルスベクター等から適宜選択して使用しうるが、その好適な例は、pUC118、pBR322、pSV2-dhfr、pBluescript II、PHIL-S1、 λ Zap II、 λ gt10、pAc700、YRP17、pEF-BOS、pEFN-II等である。

本発明のベクターの好適な例は、メルトリンもしくはその一部を少なくとも含有するポリペプチドをコードするDNAに加え、必要に応じて複製開始点、選択マーカー、プロモーターを含み、当該メルトリンもしくはポリペプチドの発現に使用しうるベクターである。複製開始点は、大腸菌用ベクターの場合は、ColE1、R因子、F因子等を使用し、動物細胞用のベクターにはSV40やアデノウイルス由来のもの等を使用し、酵母用にはARS1由来のもの等を使用することができる。プロモーターとしては、大腸菌用にはtrp、lac、tacプロモーター等が利用でき、動物細胞用にはSV40由来のもの、サイトメガロウイルス由来のもの、アデノウイルス由来のもの、エロンゲーションファクター1 α のプロモータ領域などヒトや動物の遺伝子上に本来存在するプロモーター配列が利用できる。また、酵母用には α プロモーター等が利用でき、ピキア属酵母の場合にはAOX1プロモーターが利用できる。当該ベクターを真核細胞の形質転換に使用する場合には、上記配列に加え、必要に応じて、RNAスプライス部位、ポリアデニル化シグナル等

る疾患の遺伝子治療にも利用される。

本発明は、上記ベクターを使用して形質転換させた形質転換体に係る。

該形質転換体は、適当な宿主細胞を公知方法（実験医学臨時増刊、遺伝子工学ハンドブック1991年3月20日発行、羊土社、参照）に従い、上記ベクターで形質転換することによって得ることができる。使用する宿主細胞は、大腸菌や枯草菌等の原核細胞、もしくは酵母や昆虫細胞、動物細胞等の真核細胞から適宜選択することができる。本発明の形質転換体の好適な例は、大腸菌または酵母、またはCHO細胞を宿主として得られた形質転換体であり、本発明のメルトリンもしくは本発明のポリペプチドを発現する形質転換体である。

本発明は更に、かかる形質転換体を培養する工程を含む、本発明のメルトリンもしくはその一部を少なくとも含むポリペプチドの製造方法に係わる。

該製造方法では、まず、本発明の形質転換体を培養し、必要に応じて、遺伝子の増幅や発現誘導をおこなう。形質転換体の培養や発現誘導は、公知方法（たとえば、「微生物実験法」社団法人日本生化学会編、株式会社東京化学同人、1992年、参照）に従って行うことができる。次に、培養混合物、すなわち培養上清もしくは細胞を回収し、それらを材料として、必要に応じて濃縮、可溶化、透析、各種クロマトグラフィー等の操作を行い、本発明のメルトリンもしくはその一部を含むポリペプチドを精製する。当該ポリペプチドの精製は、上記のような通常の蛋白質の精製方法を適宜組み合わせて行うことができるが、本発明の抗体を用いたアフィニティーカラムを使用すれば効率的に精製することがで

きる。

当該製造方法において、本発明のポリペプチドは β -ガラクトシダーゼ等の他のポリペプチドとの融合蛋白として形質転換体に生産させてもよい。当該蛋白質を他の蛋白質との融合蛋白として発現させた場合には、精製工程のいずれかのステップにおいて、融合蛋白質をブロムシアン等の化学物質やプロテアーゼ等の酵素で処理して当該蛋白質を切り出す操作を行う。

本発明は、また、新規な有効成分を含有する医薬組成物に係わる。本発明の医薬組成物は本発明のメルトリンを有効成分とするか、メルトリンアンタゴニストを有効成分とするものである。ここでいうメルトリンアンタゴニストとは、メルトリンを介した細胞の融合、接着または凝集を阻害できる分子のことである。例えば、メルトリンを認識する本発明の抗体のうち中和活性を有するもの、もしくは該抗体のフラグメント、メルトリンの一部もしくはメルトリンの任意の一部が任意の順序で結合したポリペプチド、メルトリンをコードするDNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドもしくはその誘導体である。

メルトリンを認識する抗体は、本発明の抗体の説明の欄で既に説明した方法で得ることができるので、その中から筋細胞、破骨細胞もしくは癌細胞の接着、融合もしくは凝集を完全もしくは部分的に中和する抗体を選択し、本発明の医薬組成物の有効成分とする。該抗体は、ヒトメルトリンを認識し、ヒトの筋細胞もしくは破骨細胞、癌細胞の接着、融合もしくは凝集を阻止するものであれば、いかなるポリペプチドを投与抗原をとって得られた抗体であってもよく、またいかなる動物を免疫して得られたものであってもよい。さらにポリクローナル抗体、モノクローナル抗体のいずれであってもよい。本発明の医薬組成物をヒトに投与することを考えると、当該医薬組成物の有効成分とする抗体は、好ましく

体もしくはヒト化抗体の作成方法は、既に記載した通りである。
本発明の医薬組成物の有効成分として使用する上記抗体のフラグメントとしては、上記中和抗体のF a bやF (a b')、F (a b')₂、F vが挙げられる。

本発明の医薬組成物の有効成分として使用するメルトリンの一部もしくはメルトリンの任意の一部が任意の順序で結合したポリペプチドは、細胞の接着もしくは融合、もしくは凝集を阻止する活性を有するものであれば、メルトリンのいかなる一部を含むポリペプチドであってもよい。好適な例は、メルトリンのディスインテグリン領域の一部もしくはディスインテグリン領域の全体、もしくはメルトリンのメタロプロテアーゼ領域とディスインテグリン領域およびシステインリッチ領域を有するポリペプチド、メルトリンのディスインテグリン領域を含みかつメルトリンの膜貫通領域を含まないポリペプチド、メルトリンのメタロプロテアーゼ領域とディスインテグリン領域を少なくとも含みかつメルトリンの膜貫通領域を含まないポリペプチドである。これらのポリペプチドは化学合成して得ることもできるし、本発明のポリペプチドについての説明の欄で示したように、遺伝子工学的に生産することもできる。

本発明の医薬組成物の有効成分として使用するアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体は、メルトリンをコードする遺伝子に相補的に結合し、その発現を完全もしくは部分的に抑制するもので、ヒトに投与するのに適したものであれば、いかなる塩基配列を有するものであってもよく、いかなる構造を有する者であっても良い。

既に述べたように、メルトリンは破骨細胞の形成や癌細胞の転移に関与すると考えられる。したがって、メルトリンアンタゴニストを有効成分とする医薬組成物は、骨吸収の抑制や癌の転移抑制の目的で使用でき

る。骨吸収抑制のための医薬の有効成分としてより好ましいものは、ヒトメルトリン α もしくは β に対するアンタゴニストであり、癌転移抑制のための有効成分としてより好ましいものはヒトメルトリン γ に対するアンタゴニストである。

なお、本発明の医薬組成物が有効成分とするメルトリンおよびメルトリンアンタゴニストは、その基本的な活性を失わない限り、薬理学的に許容されうる化学修飾が施されたものや塩を形成させたものであってもよい。例えば、塩酸、リン酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸との塩や、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸等の有機酸との塩などである。

本発明の医薬組成物には、経口投与、経皮投与、静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、皮下投与、皮内投与、経腸投与等、あらゆる投与経路で使用される医薬組成物が含まれる。

また、投与方法や、投与期間も特に限定されない。本発明の医薬組成物は投与経路に応じ、薬理学的に許容されうる補助成分（賦形剤、充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤、安定化剤等）を含むことが可能である。例えば、当該医薬組成物が注射剤である場合には、ゼラチンやヒト血清アルブミン（HSA）、ポリエチレングリコール等の安定化剤、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などのアルコールや糖類、ポリソルベート80（TM）等の界面活性剤を含んでいてもよい。

本発明の医薬組成物は、主として、骨粗鬆症や高カルシウム血症の治療・予防、癌の浸潤や転移を予防するために使用することができる。

本発明の医薬組成物のヒトに対する投与量は患者の病態、年齢、あるいは投与方法により異なるが、例えば、約0.1～100mg/kg/日の用量、好ましくは、1～50mg/kg/日、特に好ましくは約

1 ~ 10 mg / kg / 日の用量で使うことができ、患者の病態に応じて、点滴等で持続的に投与したり、適当な回数に分割して投与したり、単回投与したりすることができる。

本発明の医薬組成物は定法にしたがって製剤化することが可能である。例えば、注射用製剤であれば、薬理学的に許容されうる程度に精製され、無菌状態で調整されたメルトリンもしくはメルトリンアンタゴニストを生理食塩水、緩衝液等に溶解し、必要があればゼラチンやヒト血清アルブミンを添加する。また、このような液剤を凍結乾燥して、使用時に注射用蒸留水や、生理食塩水に溶解しても良い。

本発明のメルトリン、各種ポリペプチド、及びそれらをコードするDNA等を使用して、メルトリンに結合する物質やメルトリンの活性を阻害する物質、メルトリンの発現を調節する物質のスクリーニングを実施することも出来る。

図面の簡単な説明

図1a～図1bは、マウスメルトリン α 、 β 、 γ （それぞれM α 、M β 、M γ ）の一部と公知の配列（macrophage specific antigen(MS2)、Jararhagin(JR)、fertilin- α (f α))との比較を示す図である。

図2a～図2jは、マウスメルトリン α のアミノ酸配列と対応するDNA配列を示す図である。

図3a～図3jは、マウスメルトリン β のアミノ酸配列と対応するDNA配列を示す図である（図中、Nはその部位の塩基が未確定であることを示す）。

図4a～図4iは、マウスメルトリン γ のアミノ酸配列と対応するDNA配列を示す図である。

図5a～図5jは、pBSMe1 α 中に組み込まれている、マウスメ

ルトリン α をコードする塩基配列を含むDNAのDNA配列の解析結果を示す図である（図中、N、M、W、Sはその部位の塩基が未確定であることを示す。）

図6a～図6hは、pBSMe1 β 中に組み込まれている、マウスメルトリン β をコードする塩基配列を含むDNAのDNA配列の解析結果を示す図である（図中、N、M、W、Sはその部位の塩基が未確定であることを示す。）

図7a～図7eは、pBSMe1 γ 中に組み込まれている、マウスメルトリン γ をコードする塩基配列を含むDNAのDNA配列の解析結果を示す図である（図中、N、M、W、Sはその部位の塩基が未確定であることを示す。）

図8は、メルトリン α 、 β 、 γ 、 δ MP、 δ Proの構造を模式的に示した図である。

図9は、ウエスタンブロッティングの結果を示す電気泳動の写真である。

図10は、ノーザンブロッティングの結果を示す電気泳動の写真である。

図11a～図11bは、筋芽細胞におけるメルトリンの融合促進活性を示す図である。

図12a～図12bは、pBSHuM α 300に組み込まれた、ヒトメルトリン α をコードするDNAの塩基配列の解析結果を示す図である（図中、Nはその部位の塩基が未確定であることを示し、Xはその部位のアミノ酸が未確定であることを示す）。

図13a～図13dは、pBSHuM γ G238に組み込まれた、ヒトメルトリン γ をコードするDNAの塩基配列の解析結果を示す図である。

図 1 4 a は、ヒトメルトリン α のクローニングにおける、クローニング領域を模式的に示す図である。

図 1 4 b は、ヒトメルトリン β のクローニングにおける、クローニング領域を模式的に示す図である。

図 1 5 a ～ 図 1 5 f は、pMel α -26N、pMel α -25C に組み込まれた DNA の解析結果をもとに決定したヒトメルトリン α の部分アミノ酸配列と対応する塩基配列を示す図である。

図 1 6 は、ヒトメルトリン β 部分のアミノ酸配列と対応する塩基配列を示す図である。

図 1 7 a ～ 図 1 7 c は、pMel β -24C、pMel β -24N に組み込まれた DNA の解析結果をもとに決定したヒトメルトリン β の部分アミノ酸配列と対応する塩基配列を示す図である。

図 1 8 a は、投与抗原に使用したペプチドの、マウスメルトリン α における部位を模式的に示す図である。

図 1 8 b は、投与抗原に使用したペプチドのアミノ酸配列を示す図である。

図 1 9 は、抗マウスメルトリン α 抗体を使用したウエスタンブロッティングの結果を示す電気泳動の写真である。

図 2 0 は、抗マウスメルトリン抗体による筋管形成の抑制を示す図である。

図 2 1 は、抗マウスメルトリン抗体の、マウス全骨細胞による骨吸収形成に及ぼす作用を示す図である。

図 2 2 は、抗マウスメルトリン抗体の低 Ca 食マウスにおける血清 Ca 値に対する作用を示す図である。

図 2 3 a ～ 図 2 3 b は、ヒトメルトリン α の膜貫通領域を含むアミノ酸及びそれに対応する塩基配列を示す図である。

図24a～図24eは、pMel β -24C、pMel β -24Nに組み込まれたDNAの塩基配列の解析結果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の最良の実施の形態を示す実施例により、本発明をより詳細に説明するが、これらの実施例は本発明を何等限定するものではない。

実施例

以下の記載において用いる略号は、当該技術分野における慣用略号に基づくものである。

なお、以下に示す実施例中の諸操作は、主にサムブルック等編〔モレキュラークロニング，ア ラボラトリーマニュアル 第2版〕コールドスプリングハーバーラボラトリー，1989年；ハーロー・レイン著〔抗体 ア ラボラトリーマニュアル〕コールドスプリングハーバー等を参考として実施した。

実施例1： RT-PCRによるマウスメルトリンをコードするDNAの取得

(1) RNA、cDNAの調製

胎児性線維芽細胞C3H10T1/2由来の筋芽細胞（筋分化制御因子myogenin遺伝子をトランスフェクトし、発現させたクローン）を10%ウシ胎児血清（モアゲート）を含むDMEM中で 10^6 細胞/ $\phi 10$ cmプレートまで増殖させ、分化培地（2%ウマ血清ギブコを含むDMEM）で37℃にて2日間培養し、分化誘導した。グアニジンイソチオシアネート/アシッドフェノール法（コムシンスキー P. (Chom

czynski P.) およびサシー N. (Sacchi N.), Anal. Biochem., 162 巻、156-159 頁、1987年) によって総RNAを分離した後、オリゴ(dT)ーセルロースカラムクロマトグラフィーを2回繰り返しポリ(A) RNAを選択的に分離した。このポリ(A) RNAを鋳型として、ランダムプライマー(N6, フェルマシア)を用い、cDNAを合成した。合成にはGibco BRLのMLV逆転写酵素を用い、その合成マニュアルに従った。このcDNAを次のPCRの鋳型として用いるとともに、さらに二重鎖DNAを合成し、ファージ(λ Z a p II (stratagene))に組み込み、cDNAライブラリーを作成した。

(2) RT-PCR

(1) で調製したcDNAを鋳型として以下の手順でRT-PCRを行った。センスプライマーとしてアミノ酸配列EDCD CGもしくはE E C D C Gをコードする重複プライマー(degenerative primer)を合成して使用した。また、アンチセンスプライマーとして、アミノ酸配列(K C G K L I C)をコードする重複プライマーを合成して使用した。

まず、プライマーと前述のcDNA、Taqポリメラーゼ、およびその反応試薬(ベーリンガー・マンハイム)と混合し、DNAサーマルサイクラー(パーキン・エルマー・シートス)にて95℃で1分間、55℃で2分間、72℃で3分間反応させ、この操作を36サイクル行い、450bp付近の増幅産物を1.5%アガロースゲルで電気泳動して回収した。

得られた増幅断片をプラスミドpBS-SKII(-) (Stratagene)のSmaIサイトに組み込み、DNAシーケンサー(370A型、アプライドバイオシステムズ)を使用して、DNA配列を解析した。その結果、3種の分子種が存在することが判明した(図1参照)ので、これら

3種のDNAフラグメントをプローブとして、先に述べたcDNAライブラリーをスクリーニングし、それぞれ903, 920, 845アミノ酸残基のオープンリーディングフレーム(図2a~図2j、図3a~図3j、図4a~図4i)を有するcDNAを単離し、それぞれの遺伝子産物(図5a~図5j、図6a~図6h、図7a~図7e)をメルトリン(meltrin)- α 、 β 、 γ と命名した。これらのcDNAをpBS-SKII(-)に挿入したプラスミドをそれぞれpBSMel α 、pBSMel β 、pBSMel γ と命名した。

公知方法で大腸菌株JM109をpBSMel α 、pBSMel β 、pBSMel γ で形質転換し、得られた形質転換体JM109(pBSMel α)、JM109(pBSMel β)、JM109(pBSMel γ)を、1996年2月19日付で日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号(郵便番号305)の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した(受託番号FERM P-15451、FERM P-15452、FERM P-15453)。尚、それらは、1996年10月8日付でブタペスト条約に基づく寄託に移管され、夫々、受託番号FERM BP-5701、FERM BP-5702及びFERM BP-5703が付されている。

(3)メルトリンの構造の解析

上記(2)で決定したDNA配列をもとに、メルトリンの構造を解析した。その結果、メルトリン α 、 β 、 γ は、膜貫通型蛋白質と推定され、細胞外ドメイン、膜貫通(Transmembrane, TM)領域、細胞内ドメインからなり、細胞外ドメインはシグナルペプチド様配列を含む前駆体様領域(Pro region)と、メタロプロテアーゼ(Metalloproteinase)領域、ディスインテグリン(Disintegrin)領域とそれに続くCysteineに富むシステイン・リッチ(Cystein Rich)領域からなり、メルト

ヘビ毒 J a r a r h a g i n 等との相同性に基づき、メルトリン α では、前駆体様領域は図 2 a ~ 図 2 j の N 末端から 205 番目の A r g まで (対応する塩基配列は、塩基番号 221 ~ 835)、メタロプロテアーゼ領域は、206 番目の G l u から 414 番目 P r o まで (対応する塩基配列は、塩基番号 836 ~ 1462)、ディスインテグリン領域は、420 番目の P h e から 509 番目 G l y まで (対応する塩基配列は、塩基番号 1478 ~ 1747)、システイン・リッチ領域は、510 番目の H i s から 706 番目の G l y まで (そのうち融合ペプチド様配列は 585 番目 G l y から 607 番目の G l u まで) (対応する塩基配列は、それぞれ塩基番号 1748 ~ 2338、1973 ~ 2041)、膜貫通領域は 707 番目の L e u から 727 番目の L e u まで (対応する塩基配列は、塩基番号 2339 ~ 2401) と考えられた。

メルトリン β では、前駆体様領域は N 末端から 204 番目の A r g まで (対応する塩基配列は、塩基番号 63 ~ 674)、メタロプロテアーゼ領域は 205 番目の G l u から 409 番目 P r o まで (塩基番号 675 ~ 1289)、ディスインテグリン領域は 415 番目の T y r から 504 番目の G l y まで (塩基番号 1305 ~ 1574)、システイン・リッチ領域は 505 番目の T h r から 706 番目の P r o まで (塩基番号 1575 ~ 2180)、膜貫通領域は 707 番目の V a l から 729 番目の A r g もしくは 707 番目の V a l から 724 番目の L e u まで (塩基番号 2181 ~ 2249 もしくは 2181 ~ 2234) と考えられた。

メルトリン γ では、前駆体様領域は N 末端から 205 番目の A r g まで (塩基番号 69 ~ 683)、メタロプロテアーゼ領域は 206 番目の

A l aから406番目のP r oまで（塩基番号684～1292）、デイスインテグリン領域は412番目のT y rから502番目のG l yまで（塩基番号1302～1574）、システイン・リッチ領域は503番目のT y rから694番目のA l aまで（塩基番号1575～2150）、膜貫通領域は695番目のL e uから714番目のI l eまで（塩基番号2151～2210）と考えられた。

実施例2： 抗メルトリン α 抗体の取得

（1）投与抗原の調製

グルタチオン-S-トランフェラーゼ（GST）（Smith, D. B. & Johnson, K. S.、Gene、67巻、31-40、1988年）のC末端に、図2a～図2jに示したメルトリン α のアミノ酸配列のN末端より数えて483番目のS e rから635番目のL y sまでを有するキメラポリペプチドを以下の方法で作成した。まず、GSTに対するcDNAを含むプラスミドpGEX2T（ファルマシア）をBamHIで消化し、ベクターとした。一方、PCRにより、図2a～図2jのメルトリン α の483番目のS e rから635番目のL y sに対応するcDNAをpBSMe1 α から増幅させ、BamHIリンカーを、DNAリガーゼを使用してライゲーションした。これと、先に得られたベクターをDNAリガーゼを使用してライゲーションし、プラスミドを作成した。このプラスミドを使用して、公知の方法で大腸菌株NM522を形質転換した。

得られた大腸菌トランスフォーマントを0.1mM IPTGを含むL-ブロスで培養し、発現誘導することによって、菌内で大量のキメラペプチドを産生させた。この菌をMTPBS（150mM NaCl、16mM Na₂HPO₄、4mM NaH₂PO₄、0.1mM PMSF）に懸濁し、超音波処理したのち、1% Tritonにて溶解し、上清を回

収した。その上清にグルタチオンアガロース（シグマ）を加えてキメラペプチドを吸着させ、溶出バッファー（50 mM Tris-HCl、pH 8.0、5 mM グルタチオン）で溶出し抗原とした。

（２）抗血清の調製

（１）で作成した投与抗原 1 mg / 0.5 ml PBS と等量の RIBI を PBS でもどしたもの（MPL + TDM + CWS Emulsion フナコシ）とを混合し、ウサギ（12 週齢、雌）の皮下・皮内に投与した。その 4 週間後さらに 4 週間間隔で 2 回、500 μ g 追加投与を行い、抗血液を採取し、血清を分離して、抗血清を得た。

（３）抗血清のアフィニティー精製

（１）において大腸菌で発現させ可溶化したキメラポリペプチド、あるいはペプチドを融合していない GST をグルタチオンアガロースビーズに結合させたあと、0.2 M のホウ酸ナトリウム（pH 9.0）で洗浄し、ディメチルピメリデート（終濃度 20 mM）を加え、抗原をビーズに不可逆的に結合させて、夫々、キメラポリペプチドアフィニティービーズおよび GSTアフィニティービーズを作成した。

次に、10 mM Tris-HCl（pH 7.5）で 10 倍希釈した抗血清を、まず、GSTアフィニティービーズと混合し、抗 GST 抗体を吸着除去したのち、上清をキメラペプチドアフィニティービーズと混合し、抗メルトリン α 抗体を吸着させた。これを 10 mM Tris pH 7.5 500 mM NaCl で洗浄のち 100 mM グリシンで溶出し、精製抗メルトリン α 抗体を回収した。

（４）ウェスタンブロッティング

C 2 細胞を 15 % ウシ胎児血清を含む DMEM で 10^6 細胞 / $\phi 10$ cm プレートまで増殖させた。さらに分化培地 (2 % のウマ血清を含む DMEM) で 37°C にて培養し、2 日目の細胞 (C 2 DM d 2)、および 4 日目の細胞 (C 2 DM d 4) を回収した。

また、以下の実施例 5 (3) の方法で作成した p B O S M e l α (+) の形質転換体 C 2 を、15 % ウシ胎児血清を含有する DMEM 中で、 37°C 、3 日間培養した。培養後、直径 6 cm のプラスチックディッシュに 2×10^5 / ディッシュとなるように植え込み、さらに 1 日培養したのち前述の分化培地に交換し、分化誘導を行った。2 日間培養後、細胞を回収した。

回収した C 2 DM d 2、C 2 DM d 4 および p B O S M e l α (+) の形質転換体を SDS 可溶化バッファー (100 mM トリス塩酸 (pH 6.8)、4 % SDS、20 % グリセロール) と混合後、超音波破碎を行い、遠心してその上清をサンプルとして用いた。

次にメンブレンを洗浄液で 2 回洗浄した。TBS-T にとかした 5 % スkimミルクで、(3) で得られた抗血清を 20 倍に希釈し、これにメンブレンを浸して 37°C で 1 時間反応させた。反応終了後、洗浄液で 2 回洗浄した。上記スキムミルクで、ビオチン標識抗ウサギイムノグロブリン抗体 (ダコ) を 4000 倍に希釈し、これにメンブレンを浸して 37°C で 1 時間反応させた。メンブレンを洗浄液で 2 回、洗浄ののち 5000 倍に希釈したペルオキシダーゼ標識ストレプトアビシンで 1 時間反応させ、2 回洗浄し、MB 試薬 (Cat. TM 912、シク) で発色させ、ECL システム (アマーシャム) で測定した。

結果を図 9 に示した。

ウェスタンブロッティングの結果、約 115 KD、86 KD、67 KD、58 kD の位置にバンドが認めれた。分子量から、メルトリン α は

糖蛋白として発現されていると推定された。また、67 kDの分子は、更に前駆体様領域配列が欠損したものの、67 kD、56 kDの分子は、更にメタロプロテアーゼ領域までが欠損したものと考えられた。

実施例3： ノーザンブロッティング

ファルマシアのmRNA分離キットを用い、マウス各組織（成年マウスの骨、脳、肝臓、心臓、骨格筋および新生児マウスの骨、骨格筋、胎児マウスの骨、骨格筋）から実施例1の方法でポリ（A）RNAを調製した。50%ホルムアミド中で65℃5分間加熱しRNAを変性させ、6.6%のホルマリンを含む1.5%アガロースゲルで電気泳動を行い、ナイロン膜（ハイボンド-N、アマーシャム）に転写させた。

一方、実施例1で得られたメルトリン α 、 β 、 γ のディスインテグリン領域及びシステイン・リッチ領域の一部（図2a～図2jのN末端から数えて434番目のGluから583番目のCys、図3a～図3jのN末端から数えて429番目のGluから578番目のCys、図4a～図4iのN末端から数えて426番目のGluから575番目のCysをコードするcDNAをPCRにより調製し、ランダムプライマーラベリングキット（Megaprime、アマーシャム）によって ^{32}P 標識した。また、コントロール用のプローブとしてG3PDH（glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase、グリセルアルデヒド 3-フォスフェート デヒドロゲナーゼ）に対するcDNAを同様に ^{32}P 標識した。これらプローブを使用し、前述の各組織からのmRNAに対してノーザンブロッティングを行った。ブロッティングの操作は、ハイストリンジエンシー（high stringency）の条件下でサムブルック J.（Sambrook J.）らの方法（Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, ニューヨーク (New York), 19

89年)を用いた。

結果を図10に示した。メルトリン α 、 β は成年および新生児マウスの骨、新生児マウス、胎児マウスの骨格筋でのみ発現していた(胎児マウスの結果は図10には示していない)。またメルトリン γ の発現は、組織特異性は認められず、普遍的に発現していた。

実施例4：メルトリンの接着活性の確認

(1) プラスミドpBOSMe1 α δ MP(+)およびpBOSMe1 α δ MP(-)の作成

メルトリン α の細胞外ドメインのうち、前駆体様領域とメタロプロテアーゼ領域部分を欠失させた、欠失型メルトリン δ MPを以下の方法で作成した。

まず、プラスミドpBSMe1 α をMscIで部分消化し、1%アガロースゲル電気泳動に供し、直鎖状プラスミドDNAを得た。これをNheIで部分消化したのち、DNAポリメラーゼKlenowフラグメントにて平滑末端としたのち、分子内ライゲーションを行なった。そして、正しい欠失をもつものを選択し、DNA配列を確認した。ベクターのマルチクローニングサイトのEcoRVおよびNotIで消化し、約5.8kbの欠失型 δ MPフラグメントを得た。

一方、プラスミドpEFBOS(Mizushima S. & Nagata S、Nucleic Acid Res. 18巻、5322頁、1990年)を制限酵素XbaIで消化し、脱リン酸化し、Klenowフラグメントにて平滑末端としたのち、1%アガロースゲル電気泳動に供して直鎖型ベクターDNAを得た。これと、先述の5.8kbpの断片とを、DNAリガーゼを使用してライゲーションし、プラスミドpBOSMe1 α δ MP(+)およびpBOSMe1 α δ MP(-)を得た。これらは、メルトリン α アミノ酸配列の

N末端より数えて55番目のIleから399番目Gluの欠失した δ MPをコードするインサートDNAを、それぞれセンス方向、アンチセンス方向に組み込んだコンストラクトである。

(2) プラスミドpBOSMe1 α (+)の作成

プラスミドpBSMe1 α をEcoRVおよびNotIで消化し、約7kbのフラグメントを得た。先述のプラスミドpEFBOSを制限酵素XbaIで消化し、脱リン酸化し、Klenowフラグメントにて平滑末端としたのち、1%アガロースゲル電気泳動に供して直鎖型ベクターDNAを得た。これと、先述の約7kbpの断片とを、DNAリガーゼを使用してライゲーションし、得られた発現プラスミドpBOSMe1 α (+)と命名した。

(3) プラスミドpBOSMe1 α δ Pro(+)の取得

メルトリン α の前駆体様領域とメタロプロテアーゼ領域の境界付近にはAflIIサイトがあり、メタロプロテアーゼ領域とディスインテグリンドメインの境界付近にはNheIサイトがある。一方、(1)で作成したpBOSMe1 α δ MP(+)において、シグナルペプチド様領域とディスインテグリン領域の境界にはNheI部位が残してある。そこで、pBOSMe1 α をAflIIで消化し、メタロプロテアーゼドメインの直前にNheIリンカーを結合したのち、NheIで消化してメタロプロテアーゼドメインを切り出した。これを、pBOSMe1 δ MP(+)のシグナルペプチド様配列とディスインテグリンドメインの間のNheI部位に挿入し、前駆体様領域付近(メルトリン α のアミノ酸配列のN末端より数えて55番目のIleから206番目のGluまで)が欠失した δ Proに対する発現プラスミドpBOSMe1 α Pro(

+)を得た。

(4) 筋芽細胞融合促進活性の確認

プラスミド pBOSMe1 α (+) あるいは pBOSMe1 α δ MP (+) とプラスミド pSV2NEO とをモル比で 20 : 1 に混合したものを、リポフェクトアミン (ギブコ BRL) を用いてそのプロトコールに従って、筋芽細胞 C2 に導入し、トランスフェクション後の細胞を、直径 10 cm のコラーゲンコートしたプレート (イワキ) あたり 10 - 20 個の形質転換体を得られるように希釈して蒔き、これを 20 % のウシ胎児血清および 5 ng/ml の bFGF (ギブコ BRL) を含有する DMEM 中で 12 日間培養し、形質転換体を単離した。

筋芽細胞の融合活性を調べるため、得られたトランスフォーマント及び親株の C2 細胞を bFGF 非存在下で 3 - 4 日間培養した後、直径 6 cm のプラスチックディッシュに 2×10^5 / ディッシュとなるように植え込み、さらに一日培養した。これを前述の分化培地に移して分化誘導を行い、さらに 4 日間培養した。分化誘導を行うと C2 は筋管を形成し始めた。4 日後、メタノールで固定し、ギムザ、ライトの染色液 (メルク) にて染色後、各ディッシュ中の任意の 4 カ所について 1 mm² あたりの核数を測定し、以下の式によって融合率を求めた。

$$\text{細胞融合率} = \frac{\text{多核細胞 (3 核以上の核を含む細胞) 中の核数}}{\text{全核数}} \times 100$$

また、分化誘導後、1 日ごとに 5 日間、細胞融合率の時間経過を調べた。

これらの実験結果を図 11a ~ 図 11b に示した。図から明らかなように、メルトリン α の全長を発現させた形質転換体 (pBOSMe1 α (

+)、図中 full length) は、親株に比べてその融合能が低下し、従って何らかの形で細胞融合に阻害的にはたらくと考えられたが、これに対し、pBOSMe1 α δ MP (+) (図中 δ MP) を発現させた場合には、融合能の顕著な促進がみられた。なお、pBOSMe1 α δ Pro (+) で C2 細胞を形質転換し、得られた形質転換体でも融合促進活性が認められた。

一方、メルトリン β の全長を (3) の要領で pEFBOS に組み込んだプラスミド pBOSMe1 β (+) で C2 細胞を形質転換して、メルトリン β を発現させた場合、筋細胞の融合能に大きな変化はみとめられなかった。しかし、pBOSMe1 α (+) と pBOSMe1 β (+) を C2 細胞にコトランスフェクトして得られた形質転換体を調べると、親株に比べて細胞融合が促進されることがわかった。

これに対し、メルトリン γ の全長を (3) の要領で pEFBOS に組み込んだプラスミド pBOSMe1 γ (+) で C2 細胞を形質転換して、メルトリン γ を発現させた場合、あるいは、pBOSMe1 α (+) と pBOSMe1 γ (+) を C2 細胞にコトランスフェクトして得られた形質転換体は、いずれも筋細胞の融合能に大きな変化はみとめられなかった。

以上の結果から、メルトリン α は筋細胞融合に関与し、そのプロセッシングによって細胞融合を促進する活性を示すことが明らかになった。さらに、メルトリン α と β とをともに発現するような形質転換体で筋細胞の融合が促進されたことから、メルトリン α および β は単独で機能しているのではなく、メルトリン α と β がヘテロマーを形成して機能するものと推定された。

(5) 非筋細胞におけるメルトリンの機能の検討

マウス線維芽細胞 L 9 2 9 を p B O S M e l α (+) あるいは p B O S M e l β (+) で形質転換し、メルトリン α あるいは β を発現する形質転換体を単離した。これらの形質転換体では、いずれの場合も同種細胞同士の凝集あるいは融合は認められなかった。また、メルトリン α およびメルトリン β の両方を発現させた細胞でもこうした変化はみられなかった。

これに対し、L 9 2 9 を p B O S M e l γ (+) で形質転換した形質転換体は、カルシウムイオンを含まない培地で細胞をプレートからはがし、これをカルシウムイオン添加培地に戻すと、顕著な凝集活性を示した。

この結果から、メルトリン γ には細胞凝集能のあることが示されるとともに、分子の相同性から考えて、メルトリン α 、 β の筋芽細胞融合促進活性も、筋芽細胞凝集活性によって引き起こされたことが示唆された。

実施例 5 : アンチセンスによる接着活性の抑制

実施例 4 (1) で作成したプラスミド p B O S M e l α δ M P (-) を、プラスミド P S V 2 N E O とモル比で 2 0 : 1 に混合し、実施例 4 (4) に述べた方法で C 2 細胞を形質転換し、アンチセンス R N A を発現している形質転換体を単離した。この形質転換体の接着活性を実施例 4 の方法で測定した。結果を図 1 1 a ~ 図 1 1 b に示した (図中の A S)。その結果、 δ M P に対するアンチセンス R N A の発現により、C 2 細胞の融合が抑制されることが確認された。

このことから、メルトリン α が筋細胞の融合には不可欠な役割を示すことが明らかとなった。

実施例 6 : ヒトメルトリン α および γ をコードする cDNA 断片の取得方法

ヒト骨髓細胞から精製された mRNA (クローンテック) を鋳型として、実施例 1 (1) に記載の方法で cDNA を合成し、これを鋳型として、実施例 1 (2) で作製した重複プライマーを用いて 36 サイクルの PCR を行った。増幅産物をクローニングし、pBS-SKII (-) の EcoRV サイトに挿入し、pBS huM α 300 と命名した。解析した DNA 配列を図 12 a, 図 12 b に示した。

解析の結果、ヒトメルトリン α のディスインテグリンの途中からシステインリッチ領域の途中までをコードする塩基配列を含むことがわかった (図 12 a ~ 12 b 中のアミノ酸配列のうち、36 番目の Gly までがディスインテグリン領域であり、37 番目以降はシステインリッチ領域である)。

一方、マウスメルトリン γ と相同性を有する機能不明のヒト配列がデータベースに登録されていた (D-14665) ため、その一部の配列を利用して、センスプライマー (5' - CACGATGATGGGAGAGATTG - 3') およびアンチセンスプライマー (3' - CACTCTGATTTCTCTATGCCTC - 5') を合成した。上述の方法で PCR を行い、増幅産物をクローニングし、pBS-SKII (-) の EcoRV サイトに挿入し、pBS huM γ G238 と命名した。解析した DNA 配列を図 13 a, 図 13 b に示した。

解析の結果、ヒトメルトリン γ のメタロプロテアーゼ領域の途中からシステインリッチ領域の途中までをコードする塩基配列が含まれていることがわかった (図 13 a ~ 図 13 b 中の N 末端からアミノ酸番号 40 番目の Pro までがメタロプロテアーゼ領域、41 番目の Lys から 136 番目の Gly もしくは 46 番目の Tyr から 136 番目の Gly ま

でがディスインテグリン領域、137番目のTyr以降がシステインリッチ領域である）。公知方法に従い、大腸菌株JM109を、これらのプラスミドで夫々形質転換し、得られた形質転換体JM109 (pBS huM α 300) 及びJM109 (pBS huM γ G238) を1996年2月19日付で日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号（郵便番号305）の工業技術院生命工学工業技術研究所に寄託した（受託番号FERM P-15454およびP-15455）。尚、それらは、1996年10月8日付でブタペスト条約に基づく寄託に移管され、夫々、受託番号FERM BP-5704およびFERM BP-5705が付されている。

実施例7： ヒト胎盤由来cDNAライブラリーを使用したヒトメルトリン α をコードするcDNA断片の取得-1

(1) 1stスクリーニング

実施例6で得られたメルトリン α cDNAの配列をもとに、センスプライマーMA-1、アンチセンスプライマーMA-2（表1 参照）を合成した。ヒト胎盤 λ gt11 cDNAライブラリー（クローンテック社 code No. CLHL1008b）をLBプレート（ ϕ 10cm）上に1万プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、SMバッファーを5ml 加え、室温下4時間静置することでプレートごとにファージを回収した（プレートライセート法）。回収したそれぞれのファージ溶液を鋳型としてPCRを行った。即ち、先に合成したMA-1、MA-2プライマーと、Ex Taqポリメラーゼ（TaKaRa社）、およびその反応試薬（TaKaRa社）を混合し、DNAサーマルサイクラー（パーキン・エルマー社）にて94℃で30秒間、55℃で30秒間、72℃で1分間反応させ、この操作を35サイクル行った。増幅産物の一部をアガロースゲル電気泳動に供することにより、メルトリン α cDNAが組み込まれたクローンを含むファージ液を選択した。

(2) 2nd. スクリーニング

1st スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を400 プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、上記と同様の手法によりファージを回収し、目的クローンを含むファージ液を選択した。

(3) 3rd. スクリーニング

2nd スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を40プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、上記と同様の手法によりファージを回収し、目的クローンを含むファージ液を選択した。

(4) 4th. スクリーニング

3rd スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を10プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、上記と同様の手法によりファージを回収し、目的クローンを含むファージ液を選択した。

(5) final スクリーニング

4th スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を20プラーク/plateになるよう播種し、プラークを形成させた。単一プラークそれぞれを楊枝で穿刺し、鋳型としてPCR 反応液中に懸濁した。MA-1, MA-2 プライマーによる35サイクルのPCRにより、目的プラークの判別を行ったところ、最終的に2つの陽性クローンが得られた。この目的クローンを含む単一の陽性プラークをSM Buffer 中に回収し、フ

フェージを溶出させた。

更に、このフェージを鋳型として、 λ gt11 Forward primer、同Reverse primer（表1参照）によりPCRを行いフェージベクター中のヒトメルトリン α cDNA断片を回収した。

この断片の末端塩基配列を一部解析したところ、実施例6で得られたヒトメルトリン α をコードする塩基配列を含んでおり、マウスメルトリンの約650 アミノ酸（clone 23）と約500 アミノ酸（clone 25）に対応するヒトcDNA断片であることが予想された（図14参照）。

実施例8： ヒト胎盤由来cDNAライブラリーを使用したヒトメルトリン α をコードするcDNA断片の取得-2

実施例7で明らかとなったclone 23中のcDNA配列のN末端側の配列をもとにセンスプライマーMel α -5'S（表1参照）を設定した。センスプライマーMel α -5'SとアンチセンスプライマーMA-2を用いて、ヒト胎盤 λ gt11 cDNAライブラリーをスクリーニングした。その結果、約700 アミノ酸をコードするcDNA（clone 26）が得られた。（図14a参照）。

メルトリン遺伝子の塩基配列解析のために λ gt11 Forward-Eco、 λ gt11 Reverse-Eco、MA-1-Eco、MA-2-Eco、計4種のプライマーを合成した。（表1参照）

表 1 : PCR用primerの塩基配列

MA-1	: 5'	ACG ATG GGC ACT CAT GTC AG	3'
MA-2	: 5'	CAT CTC GCA TTT GGC AAA GG	3'
λ gt11 Forward	: 5'	GGT GGC GAC GAC TCC TGG AGC CCG	3'
λ gt11 Reverse	: 5'	TTG ACA CCA GAC CAA CTG GTA ATG	3'
Mel α -5'S	: 5'	CAC TGA ACA TTC GGA TCG TG	3'
λ gt11 Forward-Eco	: 5'	CCG GAA TTC GGT GGC GAC GAC TCC TGG AGC CCG	3'
λ gt11 Reverse-Eco	: 5'	CCG GAA TTC TTG ACA CCA GAC CAA CTG GTA ATG	3'
MA-1-Eco	: 5'	CCG GAA TTC ACG ATG GGC ACT CAT GTC AG	3'
MA-2-Eco	: 5'	CCG GAA TTC CAT CTC GCA TTT GGC AAA GG	3'
S-hMel α -TMS'	: 5'	GCA CAA AGT GTG CAG ATG GA	
A-mMel α -3'	: 5'	CAG AGG CTT CTG AGG AGG N	

Clone 25をtemplateとし、MA-1-Eco、 λ gt11 Reverse-Ecoプライマーを用いたPCRによりメルトリン遺伝子の後半部を、Clone 26をtemplateとし、MA-2-Eco、 λ gt11 Forward-Ecoプライマーを用いたPCRにより、メルトリン遺伝子の前半部を増幅した。これらのcDNA断片をEcoRI消化後、それぞれpUC 118のEcoRI siteにクローニングし、それぞれ、pMel α -26N、pMel α -25Cと命名した。これらのプラスミドについて常法により塩基配列解析を行いメルトリン α cDNA配列を決定した。

これらのプラスミドで、大腸菌JM109株をハナハン等の方法で形質転換し、得られた形質転換体（大腸菌JM109（pMel α -26N）、大腸菌JM109（pMel α -25C））を日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号（郵便番号 305）の工業技術院生命工学工業技術研究所

特許微生物寄託センターにブタペスト条約に基づき1996年10月3日付で寄託した（受託番号：BP-5689、BP-5688）。

pMel α -25CおよびpMel α -26Nの塩基配列の解析から明らかになった、ヒトメルトリン α の塩基配列及び対応するアミノ酸配列を図15a～図15fに示す。

実施例6で得られたDNAの塩基配列と比較したところ4カ所において塩基が異なっていた。そのうちの3カ所はサイレントミューテーションであり、残りの1カ所については、対応するアミノ酸が実施例6ではグルタミン酸であったのに対し、今回解析した配列ではアスパラギン酸（図15a～図15fに示したアミノ酸番号の505番目）であった。

また、得られた塩基配列の構造を解析したところ、今回得られたDNAはヒトメルトリン α の前駆体領域の途中からC末端までをコードするものであると思われた。すなわち、図15a～図15fに示したアミノ酸配列のうち、N末端のGlyから155番目のArg（対応する塩基配列は、塩基番号1～465）までが前駆体領域のC末端側部分配列であり、156番目のGluから364番目のPro（対応する塩基配列は塩基番号466～1092）までがメタロプロテアーゼ領域であり、365番目のGluから459番目のGlyもしくは370番目のPheから459番目のGly（対応する塩基配列は塩基番号1093～1377もしくは1108～1377）までがディスインテグリン領域であり、460番目のHisから656番目のGlnもしくは460番目のHisから652番目のAla（対応する塩基配列は塩基番号1378～1968もしくは1378から1956）までがシステイン・リッチ領域（そのうち融合ペプチド様配列は535番目のGlyから557番目のGln（対応する塩基配列は塩基番号1603～1671））である。一方、今回得られたヒトメルトリン α には膜貫通領域が存在して

5 a ~ 図 1 5 f のアミノ酸配列を有するメルトリン α は、生体内で細胞外に分泌され血液や体液中に存在するものと考えられる。このような可溶型のメルトリン α は、生体内で、細胞の接着、融合、凝集を調節する役割を担っていると考えられる。

図 1 5 a ~ 図 1 5 f のアミノ酸配列を有するメルトリンは、遺伝子のオルタネイティブスプライシングによって生じたものと考えられる。おそらく今回得られた配列のシステインリッチ領域よりも後の部分をコードする DNA と、膜貫通領域から細胞内領域をコードする DNA とは異なるエクソン上にあって、それらのいずれかがスプライシングアウトすることで可溶型メルトリンと、膜結合型メルトリンが生じるのであろう。

実施例 9 : ヒトメルトリン β をコードする cDNA 断片の取得

(1) ヒトメルトリン β をコードする cDNA 断片のディスインテグリン領域の一部の取得

ヒト骨髓細胞から精製された mRNA (クローンテック) を鋳型として実施例 1 (1) に記載の方法で cDNA を合成し、これを鋳型として実施例 1 (2) で作製した重複プライマーを用いて 36 サイクルの PCR を行った。増幅産物をクローニングし、pBS-SKII (-) に挿入した。得られた DNA 配列を解析したところ、メルトリン β の部分配列であることが確認された。解析した DNA 配列を図 1 6 に示した。

(2) ヒト胎児肺由来 cDNA ライブラリーを使用した 1st スクリーニング

(1) で得られたメルトリン β cDNA部分配列をもとに、センスプライマーMA-3、アンチセンスプライマーMA-4 (表 2 参照) を合成した。ヒト胎児肺 λ gt 11 cDNAライブラリー (クローンテック社 code No. CLHL1072) をLBプレート (ϕ 10cm) 上に1万プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、SMバッファーを5ml 加え、室温下4時間静置することでプレートごとにファージを回収した (プレートライセート法)。回収したそれぞれのファージ溶液を鋳型とし、先に合成したMA-3、MA-4プライマーと、Ex Taq ポリメラーゼ (TaKaRa社)、およびその反応試薬 (TaKaRa社) を混合し、DNA サーマルサイクラー (パーキン・エルマー社) にて94℃で30秒間、55℃で30秒間、72℃で1分間反応させ、この操作を35サイクル行った。増幅産物の一部をアガロースゲル電気泳動に供することにより、メルトリン β cDNAが組み込まれたクローンを含むファージ液を選択した。

(3) 2nd. スクリーニング

1st スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を1000プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、上記と同様の手法によりファージを回収し、目的クローンを含むファージ液を判別した。

(4) 3rd. スクリーニング

2nd スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を100 プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、上記と同様の手法によりファージを回収し、目的クローンを含むファージ液を判別した。

(5) 4th. スクリーニング

3rd スクリーニングで得られた、目的とするクローンを含むファージ液を10プラーク/plateになるよう播種した。プラーク形成後、上記と同様の手法によりファージを回収し、目的クローンを含むファージ液を判別した。

(6) cDNA部分配列を含むDNA断片の回収および確認

4th スクリーニングで得られた目的クローンを含むファージ液 (#24) を鋳型として、 λ gt11 Forward primer (表1参照) とMA-4プライマーによるPCR、および λ gt11 Reverse primer (表1参照) とMA-3プライマーによるPCRを行い、それぞれ約500 bp (24- F/4) および約2 kbp (24- R/3) の増幅産物を得た。これら2種のDNAフラグメントの末端塩基配列を一部解析したところ、(1) で得られた配列を含むことが確認された。

(7) 塩基配列解析

ヒトメルトリン β cDNA部分配列を含むDNAフラグメントをサブクローニングするために、新たにMA-3-Eco、MA-4-Eco、計2種のプライマーを合成(表2参照)した。ファージ液#24をtemplateとして、MA-4-Eco、 λ gt11 Forward-Ecoプライマー(表1参照)を用いたPCR、およびMA-3-Eco、 λ gt11 Reverse-Ecoプライマー(表2参照)を用いたPCRを行い、それぞれ得られた増幅産物をEcoRI消化後、pUC 118のEcoRI siteにクローニングした(図14b参照)。これらのプラスミドpMel β -24C、pMel β -24Nについて常法により塩基配列解析を行いメルトリン β cDNA配列を決定した。

なお、これらのプラスミドで大腸菌JM109株をハナハン等の方法

で形質転換し、得られた形質転換体を、日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号（郵便番号 305）の工業技術院生命工学工業技術研究所特許微生物寄託センターにブタペスト条約に基づき1996年10月3日付で寄託した（微生物識別のための記号大腸菌 J M 1 0 9（pMel β -24C）受託番号 B P - 5 6 9 0、微生物識別のための記号 J M 1 0 9（pMel β -24N）受託番号 B P - 5 6 9 1）。pMel β -24CおよびpMel β -24Nに組み込まれたDNAの塩基配列から明らかになったヒトメルトリン β の塩基配列および対応するアミノ酸配列を図24a～図24eに示す。

（1）で得られたDNAの塩基配列と比較したところ1カ所において塩基が異なっていたが、これはサイレントミューテーションであり、対応するアミノ酸に違いはなかった。

また、得られた塩基配列の構造を解析したところ、今回得られたDNAはヒトメルトリン β のメタロプロテアーゼ領域の途中からC末端までをコードするものであると思われる。すなわち、図24a～図24eに示したアミノ酸配列のうち、N末端のG l yから36番目のP r o（対応する塩基配列は、塩基番号2～109）までがメタロプロテアーゼ領域のC末端側部分配列であり、37番目のA s pから131番目のG l yもしくは42番目のT y rから131番目のG l y（対応する塩基配列は塩基番号110から394もしくは125～394）までがディスインテグリン領域であり、132番目のT h rから330番目のP r o（対応する塩基配列は塩基番号395～991）までがシステイン・リッチ領域であり、331番目のV a lから348番目のM e tもしくは331番目のV a lから353番目のA r g（対応する塩基配列は塩基番号992～1045もしくは992～1060）は膜貫通領域である。349番目のT y r以降もしくは354番目のG l n以降からC末端のH i sまでが細胞内領域に相当すると考えられるが、マウスメルトリ

ン β とのホモロジー検索によると、395番目のPro以降でホモロジーが極めて低くなることから、ヒトメルトリン β の細胞外領域としての機能に係わる配列は394番目のLysまでであろうと予測された。この部分（すなわち、図24a～図24eのアミノ酸番号395のProまで）を、別図として図17a～図17cに示した。

表2： PCR用primerの塩基配列

MA-3	: 5' TGC TGC CAC CAG TGT AAG 3'
MA-4	: 5' TCC TGG TAG GTG AGG CAC ATG 3'
MA-3-Eco	: 5' CCG GAA TTC TGC TGC CAC CAG TGT AAG 3'
MA-4-Eco	: 5' CCG GAA TTC TCC TGG TAG GTG AGG CAC ATG 3'

実施例10： 抗メルトリン α モノクローナル抗体の作製

(1) ペプチド配列の選択

実施例1で決定したマウスメルトリン α のアミノ酸配列に基づき、エピトープの解析を行った。メルトリン α と β でアミノ酸配列の異なる部分、またnon-RGD領域と推定される領域、メタロプロテアーゼが切断されると考えられる領域から、二次構造を考慮し、エピトープ領域と推定されるペプチド配列8種類を選択した（図18a、18b参照）。キャリアーと結合させるために、選択した配列のC末端にシステインを有するよう、これら8種のペプチドをペプチド合成機（ABI 432A）を用いて合成し、クリベージ後、逆相カラム（YMC-ODS）によ

りHPLCで精製した。

(2) 抗血清の作製

(1) で得られたペプチドを凍結乾燥した後、各々のペプチド0.5 mgを0.1M リン酸バッファー (pH7.0) 55 μ l に溶解した。また、マレイミド化KLH (ベーリンガー・マンハイム社) 0.77 mgを蒸留水 77 μ l で溶解した。両者を混合し、室温にて2 時間反応させた後、生理食塩水で平衡化したNickカラム (ファルマシア社) で精製し、これを投与抗原として、以下の実験に使用した。

各投与抗原50 μ g を生理食塩水で0.1ml に希釈し等量のフロイント完全アジュバント (DIFCO 社) と混合し、Wistar rat (5 週令、雌) の腹腔に投与した。2 週間後、同量をフロイント不完全アジュバント (DIFCO 社) と混合し同様に投与した。

(3) 抗血清の評価 (プレートアッセイ)

投与1 週間後眼底より採血し、投与したペプチドに対する抗体価の上昇を固相化したペプチドと抗血清との反応性を以下の方法でプレートアッセイにより確認した。まず、アミノプレート (住友ベークライト社) に0.5mg/mlのSulfo-SMCC (Pierce社) を0.9%NaClを含む50mMリン酸緩衝液 (pH7.2) に溶解し各ウェルに分注した。37℃で2 時間反応後イオン交換水で5 回洗浄し各ペプチドを同じ緩衝液を用いて0.5 μ g/ml に溶解したものを添加した。37℃で1 時間反応後0.1%BSAと4mg/mlシステアミンを0.45%NaClを含む0.076Mリン酸緩衝液 (pH6.4) (以下、PBSと記載する) でブロッキングした。ブロッキング剤を除去後、各抗血清をPBSで1000倍から10000 倍に希釈し各ウェルに添加して37℃で1 時間反応させた。次に0.00

5 % Tween20 を含む0.9 % NaClで2 回洗浄し、10 %ウサギ血清を含むPBSで1000 倍に希釈したペルオキシダーゼ標識抗ラットイムノグロブリン抗体（ダコ社）を各ウェルに添加し37℃で1 時間反応させた。反応終了後、洗浄液で5 回、イオン交換水で2 回洗浄し、3mg/mlオルトフェニレンジアミンと0.027 %過酸化水素を含む0.1M マッキルベインバッファー（pH5.0 ）を添加し5 分間反応後、1N塩酸で反応を停止し490nm の吸光度を測定した。結果を表3 に示す。表3 において、（++）は強く反応したことを示し、（+）は弱く反応したことを示す。

表3 抗原ペプチドに対する抗血清の反応性

抗原ペプチド	抗血清の反応性
1 Pro A	++
2 MP-A	++
3 MP-B	++
4 DC-A	+
5 DC-B	+
6 DC-C	++
7 DC-D	N. D.
8 DE A	++

N. D.: 実施していない。

（4）抗血清の評価（ウエスタンブロッティング）

（2）で作製した抗血清がメルトリンに結合するか否かを確認するため、ウエスタンブロッティングを行った。

まず、実施例4と同様に、マウス筋芽細胞（C2）をpBOSMe1 α δ Pro（+）とpBOSMe1 β （+）で形質転換させた細胞（以後、#9-3と称する）とC2細胞をpBOSMe1 α δ MP（+）で

形質転換させた細胞（以後、#3-5と称する）を準備した。各細胞 1×10^7 個をPBS-（GIBCO BRL 社）で遠心洗浄し細胞を回収した。回収した細胞をPBS-で 5×10^6 cells/mlに調製し、蛋白分解阻害剤 Complete（ベーリンガーマンハイム社）を25分の1量添加し、さらに最終濃度0.2%となるようにSDSを添加した。室温で30分間放置し、4℃下で10秒間（1秒×10回）ソニケーションを行い、遠心後の上清を回収し、細胞抽出液とした。陰性コントロールとして繊維芽細胞L929（ATCC No. CCL-1）より同様の方法で細胞抽出液を調製した。

得られた細胞抽出液10 μ l をゲルローディングバッファー（0.25M Tris-HCl、2%SDS、30%Glycerol、0.01%BPB(pH6.8)）と等量混合し、この溶液6 μ l を4~20T%のSDS-PAGE（テフコ社）にアプライし、25mAにて室温で約1時間泳動した。泳動終了後、PVD Fメンブレン（ミリポア社）に4℃にて150mA、45分の条件で転写した。メンブレンを4%スキンミルク（明治乳業（株））で室温1時間振とうしブロッキングを行ったのち、各レーンを裁断した。各レーンを4%スキンミルクを添加した0.05%Tween20を含む50mM Tris-HCl（pH7.2）（以下、T-TBSと記す）で500倍に希釈した抗血清1mlに浸し、室温にて1時間振とうした。反応終了後、各レーンをT-PBSで2回洗浄し、次に4%スキンミルクを添加したT-PBSで500倍に希釈したHRPO標識抗ラットイムノグロブリン抗体（ダコ社）1mlに浸し、室温にて1時間反応させた。T-PBSで5回洗浄後、ECLシステム（アマーシャム社）で検出した。結果を表4に示す。ウェスタンブロッティングでは3種類の抗血清でバンドが検出された。

表4 ウェスタンブロッティングにおける各抗血清の
細胞抽出液に対する反応性

抗原ペプチド	ウェスタンブロッティング
1 Pro A	+
2 MP-A	-
3 MP-B	-
4 DC-A	N. D.
5 DC-B	N. D.
6 DC-C	+
7 DC-D	N. D.
8 DEA	+

N. D.: 検討していない。

(5) モノクローナル抗体の作製

投与抗原 (Pro A、MP-B、DC-C、DEA) それぞれ50 μ g
を生理食塩水400 μ l に希釈し、(3) (4) で抗体価の上昇が確認さ
れたラットの尾静脈に投与した。3 日後、公知方法 (「単クローン抗体
実験操作入門、安東民衛・千葉丈著、講談社サイエンティフィク」参照
) に従い、ミエローマP3X63Ag8U. 1を使用して細胞融合を行
った。6 日後、培養上清を回収して、(3) の方法でプレートアッセイ
を行った。ここで抗原ペプチドとの反応性の得られたウェルを限界希釈
法 (「単クローン抗体実験操作入門、安東民衛・千葉丈著、講談社サイ
エンティフィク」参照) によりクローニングした。クローニング後、再
度、プレートアッセイによるスクリーニングを行い、抗原ペプチドと反
応する抗マウスメルトリン α モノクローナル抗体を産生ハイブリドーマ
27クローンを得た。表5に得られたクローンの内訳を記した。

表5 抗メルトリンペプチドモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ

抗原ペプチド	ハイブリドーマ番号	ハイブリドーマ数
P r o A	F 9 3 6	1 0
M P - B	F 9 3 9	4
D C - C	F 9 3 3	4
D E A	F 9 3 4	8

樹立した抗メルトリンモノクローナル抗体産生ハイブリドーマから以下の方法により精製抗体を得た。

ハイブリドーマを1 ng/mlのヒトIL6を含む10%牛胎児血清/RPMI 1640中で培養し、 2×10^5 cells/mlになった時点で無血清培地 (Hybridoma-SFM, GIBCO BRL) に交換し細胞が死ぬまで培養を行った。得られた培養上清を濾紙で濾過して細胞を除去した後プロテインGカラム Prosep-G (Bioprocessing INC) を用いて精製した。すなわち培養上清1 Lを Prosep-G カラム (20 ml) に10 ml/minの流速で添加し、次に0.15 MのNaClを含む0.1 Mりん酸緩衝液 (pH 7.5) でカラムを洗浄した。280 nmの吸光度が低下した後、0.1 Mクエン酸緩衝液 (pH 3.0) により結合したモノクローナル抗体を溶出した。溶出液のpHを中性に戻した後、ダイアフロー (グレースジャパン社) により濃縮し、0.45%のNaClを含む0.076 Mりん酸緩衝液 (pH 6.4) で透析した。得られた精製抗体の蛋白濃度を280 nmの吸光度より算出した。

(6) モノクローナル抗体の評価

#9-3細胞の抽出液を使用し、(4)の方法に準じてウェスタンブロットティングを行い、(6)で得られた精製抗体7ロット (抗体濃度1

0 $\mu\text{g/ml}$) のメルトリンに対する結合活性を確認した。結果を図 19 に示す。F933-4-3 (サブクラス IgG2a)、F933-10-26 (サブクラス IgG2a)、F934-17-6 (サブクラス IgG2a)、F934-3-23 (サブクラス IgG2a)、F934-4-33 (サブクラス IgG2a)、F934-6-3 (サブクラス IgG2a)、F934-20-5 (サブクラス IgG2C) でそれぞれ約 67 kDa 付近に、#9-3 細胞抽出液に特異的なバンドが検出された。L929 の抽出液ではこれらのバンドは確認されなかったことから、(6) で得られたモノクローナル抗体はメルトリンと結合していることが確認された。

実施例 11： 抗マウスメルトリンモノクローナル抗体の作製

(1) 投与抗原の調製及び及びラットの免疫

#9-3 細胞と #3-5 細胞を投与抗原として、以下の方法でラットを免疫した。投与抗原として使用した各細胞は、それぞれ、bFGF 非存在下で次のように培養した。まず、約 5×10^5 cells/直径 10 cm のディッシュの細胞を 4 枚から 20 枚に分配し、この細胞密度に達した時点で、40 枚の直径 15 cm のディッシュに分配し、約 $5 \sim 6 \times 10^6$ cells/ディッシュになるまで培養した。これを、分化培地 (2% の馬血清を含む DMEM) で更に 2 日間培養し、筋管を形成させた。これらをシリコン性ラバーポリスマンで剥がし、PBS で 2 回洗浄した後 10% DMSO を含む培地で懸濁し -80°C で保存した。

まず、初回投与として #9-3 細胞、#3-5 細胞をそれぞれ 1×10^7 cells/ラットとなるよう、200 μl の生理食塩水に懸濁し、等量のプロイント完全アジュバント (DIFCO 社) と混合し、Wistar Rat (5 週令、雌) の腹腔に投与した。2 週間後、同量を等量のプロイント不完全アジュバント (DIFCO 社) と混合し同様に投与した。

(2) 抗血清の評価

追加投与1週間後に眼底より採血し、抗血清とメルトリンの結合を、細胞抽出液を使用し、実施例10(3)の方法に準じたプレートアッセイにより測定した。#9-3、#3-5またはL929の細胞の細胞抽出液は実施例10(4)の方法で調整した。ただし、界面活性剤としてはNP-40(ナカライテスク社)最終濃度0.5%を使用した。

まず、各細胞抽出液をPBSで40 μ g/mlに希釈し、各50 μ l/ウェルづつイムノプレート(Maxisorp、Nunc社)に分注し、56 $^{\circ}$ Cで30分間処理し抗原を結合した。イオン交換水で5回洗浄後、20%ブロッケース(雪印乳業社)/PBS100 μ lを各ウェルに添加し室温で30分間ブロッキングした。ブロッキング液を廃棄した後、培養上清50 μ lを添加し、37 $^{\circ}$ Cで1時間反応後2回洗浄液で洗浄した。次に10%ブロッケース/PBSで1000倍に希釈したHRP0標識抗ラットイムノグロブリン抗体(ダコ社)を50 μ l添加し37 $^{\circ}$ Cで1時間反応した。洗浄液で5回洗浄後、さらにイオン交換水で2回洗浄し、0.027%過酸化水素を含む3mg/mlのオルトフェニレンジアミン/0.1Mマッキルベインバッファー(pH5.0)を50 μ l添加し10分間反応させ、1N塩酸50 μ lで反応を停止した。吸光度計により490nmの吸光度を測定した。

また、以下の(4)に示したL4-3細胞の細胞抽出液を用いてウェスタンブロッティングを行いメルトリンとの結合を確認した。結果を表6に示した。

#9-3および#3-5で免役したラットから得られた抗血清はそれぞれの細胞抽出液と反応し、ウェスタンブロッティングでメルトリンと結合することが確認された。

表6 #9-3及び#3-5投与ラット抗血清のメルトリンとの反応性

抗血清	プレートアッセイ			ウェスタンブロッティング
	#9-3	#3-5	L929	L4-3
#9-3 投与ラット	+	N. D.	-	+
#3-5 投与ラット	N. D.	+	-	+

N. D.: 検討していない。

(3) モノクローナル抗体の作製

1×10^7 cellsの#9-3細胞、#3-5細胞をそれぞれ、生理食塩水 $200 \mu\text{l}$ に懸濁し、抗体価の上昇が認められたラットの腹腔内に投与し、3日後、公知方法（「単クローン抗体実験操作入門、安東民衛・千葉丈著、講談社サイエンティフィク」参照）に従い、ミエローマP3X63Ag8U. 1を使用して細胞融合を行った。6日後、固相化した細胞抽出液との反応性により培養上清のスクリーニングを行った。細胞抽出液と反応の認められたウェルを限界希釈法（「単クローン抗体実験操作入門、安東民衛・千葉丈著、講談社サイエンティフィク」参照）によりクローニングし、再度上記方法でスクリーニングを行いメルトリンと反応するハイブリドーマ13クローンを得た。内訳は#9-3（ δPro ）投与ラットから5クローン（ハイブリドーマ番号F932）、#3-5（ δMP ）投与ラットから8クローン（ハイブリドーマ番号F937）であった。

(4) モノクローナル抗体の評価

(3) で得られたモノクローナル抗体のうち、細胞抽出液との反応性が高かった抗体F932-15-2（サブクラスIgG1）とF937-9-2（サブクラスIgG1）を用いて抗体の評価を行った。

まず、細胞蛍光染色法を用いてC2細胞に形成させた筋管が染色されるか検討した。C2細胞を 3×10^4 cells/mlとなるように10% FCS/DMEMに懸濁し各100 μ lをチャンバースライド(Lab-TEK, Nunc社)のウェルに分注した。37°C、5% CO₂下で2日間培養後培地を2%馬血清/DMEMに交換し2日後に形成された筋管を用いて細胞染色を行った。細胞をPBS⁻で2回洗浄後、4%ホルムアルデヒドを添加し室温で30分間反応させ細胞を固定した。次にPBS⁻で3回洗浄後20%ブロッケース/T-PBSでブロッキングを行った。ブロッキング剤を除去し、20%ブロッケース/T-PBSで10 μ g/mlに希釈した抗体を添加し室温で1時間反応させた。PBS⁻で3回洗浄し、10%ウサギ血清/T-PBSで20倍に希釈した抗ラットイムノグロブリンFITC(ダコ社)を添加し室温で1時間反応させた後、PBS⁻で3回洗浄し蛍光を蛍光顕微鏡により観察した。その結果、両抗体とも筋管が染色され、陰性コントロールに用いたラットIgG(ZYMED社)では染色は認められなかった。

次に抗体の特異性を確認するため、L929細胞にマウスメルトリン α または β を発現させた細胞を作製し、細胞染色により特異性の確認を行った。細胞は以下のように調製した。すなわち、実施例4で作製したプラスミドpBOS Me1 α (+)およびpBOS Me1 β (+)とプラスミドpSV2NEOとをモル比で12:12:1に混合したものを、リポフェクトアミン(GIBCO BRL社)を用いそのプロトコールにしたがって繊維芽細胞L929に導入し、L4-3(マウスメルトリン α 、 β を発現)を単離した。同様にpBOS Me1 β (+)とプラスミドpSV2NEOとをモル比で20:1に混合したものをL929に導入し、L2-10(マウスメルトリン β を発現)を単離した。同様な方法でL929にプラスミドpBOS Me1 α δ Pro(+)を導

入し、L 8-5 (Meltrin α δ Proを発現) を単離した。

各細胞はコラーゲンコートしたディッシュ中で10% FCS/DME Mにより培養し、チャンバースライドに継代した。L 929、L 4-3、L 2-10、L 8-5を用いて特異性の確認を細胞染色により行った。結果を表7に示した。この結果により、F 932-15-2はメルトリン α および β と、F 937-9-2はメルトリン α と結合するものと考えられた。

尚、モノクローナル抗体F 932-15-2を産生するハイブリドーマは、日本国茨城県つくば市東1丁目1番3号(郵便番号 305)の工業技術院生命工学工業技術研究所特許微生物寄託センターにブタベスト条約に基づき1996年10月3日付で寄託した(受託番号 BP-5687)。

表 7

細胞	発現	F 932-15-2	F 937-9-2
L 929	—	—	—
L 4-3	α 、 β	+	+
L 2-10	β	+	—
L 8-5	α (δ Pro)	+	+

(5) 中和活性の測定

(3) で得られたモノクローナル抗体の中和活性を確認するため、C 2細胞の筋管の形成を抑制するか否かを検討した。C 2細胞を10% FCS/DMEMでコラーゲンコートディッシュで培養し80%コンフルエントになったとき、0もしくは400 μ g/mlの抗体を含む2%馬血清/DMEMに培地を交換し、筋管が形成されるか観察し、筋管中の

核の割合を算定した。図 20 に示すように 2 日後の筋管形成は抑制され F 9 3 2 - 1 5 - 2 および F 9 3 7 - 9 - 2 とともに中和活性を有していた。

実施例 1 2 : メルトリン中和抗体のマウス全骨細胞における骨吸収窩形成抑制作用

13日齢ICR マウスより摘出した大腿骨および頸骨を 5 %牛胎児血清含有MEM α 培地 (GIBCO) 中で細切した。2 分間静置して沈んだ骨片を除去後、上清の細胞浮遊液を 1×10^7 cells/ml に調整し、象牙片をセットした96穴マイクロプレートに100 μ l ずつ添加した。象牙片は、象牙を薄切し6mm 径に打ち抜いた後、70 %エタノールで洗浄、滅菌したものを用いた。実施例 1 1 で得られたマウスメルトリン中和抗体 (F 9 3 2 - 1 5 - 2) あるいはラットIgG を、終濃度がそれぞれ5、50、500 μ g/mlとなるように5%牛胎児血清含有MEM α 培地で希釈し、各ウェルに100 μ l ずつ添加した。5 % CO₂ 下 37 °C にて 3 日間培養した後、ポリスマンで細胞を除去し、酸ヘマトキシリン溶液 (SIGMA) で約 7 分間染色した後、染色された吸収窩を接眼ミクロメーターを用いて顕微鏡下計数した。計数は吸収窩の含まれるマス目をカウントした。

結果を図 2 1 に示す。図から明らかなように、形成された吸収窩数はマウスメルトリン中和抗体により用量依存的に抑制された。この結果より、メルトリン中和抗体が破骨細胞に直接あるいは間接的に作用し、骨吸収を抑制することが示唆された。

実施例 1 3 : 骨吸収亢進モデルマウスにおけるメルトリン中和抗体の血清Ca値低下作用

7 週齢ICR 雄性マウスにCa含有量0.02% 以下の低Ca食を与えて 5 日間

飼育した。これを1群5匹として、実施例11で作製したマウスメルトリン中和抗体(F932-15-2)を0.1、1mg/匹、あるいは対照としてラットIgGを1mg/匹あるいはリン酸緩衝生理食塩水のみを尾静脈注射により投与した。投与前および1日後に眼下静脈より採血し、血清分離後にカルシウム測定用キット(カルシウムHR-II、和光純薬)を使用し、自動分析装置(COBAS FARA II、ROCHE)で血清中Ca値を測定した。結果を図22に示す。

図から明らかなように、投与1日後のマウスメルトリン中和抗体投与群の血清Ca値は、リン酸緩衝生理食塩水あるいはラットIgG投与群に比べて低値を示した。これらの結果から、メルトリン中和抗体は副甲状腺機能の亢進や悪性高Ca血症などにより病的に亢進した骨吸収を抑制することが示唆された。

実施例14：膜貫通領域を含むヒトメルトリン α をコードするcDNA断片の取得

実施例8で得られたヒトメルトリン α cDNA部分配列をもとに、センスプライマーS-hMel α -TM5' (表1参照)を、マウスメルトリン α cDNAをもとに、アンチセンスプライマーA-mMel α -3' (表1参照)を合成した。

ヒト胎盤 λ gt11 cDNAライブラリー(クローンテック社code No. CLHL 1008b)を鋳型とし、先に合成したS-hMel α -TM5'、A-mMel α -3'プライマーと、Ex Taqポリメラーゼ(TaKaRa)、およびその反応試薬(TaKaRa)を混合し、DNAサーマルサイクラー(パーキン・エルマー社)にて94℃で5分間加熱後、94℃で30秒間、55℃で30秒間、72℃で1分間反応させ、この操作を35サイクル行った。得られた増幅断片(clone TM)の塩基配列を解析したところ、マウ

スメルトリンの膜貫通領域を含む約 220 アミノ酸に対応するヒト cDNA 断片であることが予想された。

得られた塩基配列および対応するアミノ酸配列を図 23a～図 23b に示した。

実施例 15 : 急性毒性試験

7 週齢 ICR 雄性マウスを 1 群 5 匹とし、実施例 11 で作製した抗マウスメルトリン中和抗体 (F932-15-2) を、それぞれ 1 mg/匹、3 mg/匹の用量で各群のマウスに投与した。またコントロール群にはリン酸緩衝生理食塩水を投与した。投与後、各群のマウスの状況を観察したが、いずれの群においても、著しい体重減少や顕著な副作用、死亡例は認められなかった。

参考例 1 ヒトメルトリンを認識するモノクローナル抗体の作製

(1) ヒトメルトリン由来のアミノ酸配列を有するペプチドを抗原とした抗体の作製

実施例 10 の結果を参考にして、実施例 8 で得られたヒトメルトリン α のアミノ酸配列から DC-C に相当する部分の配列 GKVS KSS FAKCEMRDAKC を実施例 10 (1) と同様に合成し、精製後マレイミド化 KLH と結合し投与抗原を調製した。投与抗原 20 μ g を 0.1 ml の生理食塩水に溶解し等量の FCA と混合して dd y マウス (5 週齢、メス) に投与した。2 週間後同量を FLA と混合後投与した。1 週間後眼底より採血し抗血清を得た。得られた抗血清のペプチドとの反応性を測定するため、実施例 10 (3) にしたがって抗血清を評価したところ投与したペプチドと特異的に反応した。したがって、該ペプチドを投与抗原として、マウス、ラット、ハムスター等を免疫し、実施例 10

(5)の方法でモノクローナル抗体を作成することができる。また、このような抗体はウエスタンブロッティングにも使用することができる。

なお、図15a～図15fに示したアミノ酸配列は可溶型のメルトリン α であると予想されるので、C末端付近のアミノ酸配列から作製したペプチドを抗原とした場合には、生体内の可溶型メルトリンを測定するのに有効な抗体を得ることができる。

同様に、図17a～図17cもしくは図13a～図13dで示したアミノ酸配列から適当な部位を選択して、そのアミノ酸配列を有するペプチドを化学合成し、それで動物を免疫することにより、それぞれヒトメルトリン β 、ヒトメルトリン γ を認識する抗体をえることができる。いずれの場合もアミノ酸配列は、細胞外領域から選択する。

また、 α 、 β 、 γ にそれぞれ特異的な抗体を作製する場合には、当然のことながら、3者でホモロジーの低い部分を選び出し、その部分に相当するアミノ酸配列を有するペプチドを合成して、実施例10(2)と同様に動物を免疫する。動物としては、マウス、ラット、ハムスターが適している。

上記いずれの場合も、モノクローナル抗体は、実施例10(5)と同様の方法で作成する。

(2) ヒトメルトリン発現細胞を抗原とした抗メルトリンモノクローナル抗体の作成方法

図15a～図15fに示したアミノ酸配列のメタロプロテアーゼ領域もしくはディスインテグリン領域からシステイン・リッチ領域までの配列の下流に、図23a～図23bに示したアミノ酸配列の膜貫通領域以降のアミノ酸配列が融合したアミノ酸配列をコードするDNAを作製し、発現ベクターpEFBOSに組み込み、得られたベクターでC2細胞

を形質転換する。得られた形質転換を実施例 11 (1) と同様に処理し、それを抗原として動物を免疫する。動物は、ラット、マウス、ハムスターが適している。実施例 11 (2) と同様の方法で、目的とするヒトメルトリン α を認識する抗体をスクリーニングし、実施例 11 (3) と同様にモノクローナル抗体を作製する。

同様に図 17 a ~ 図 17 c に示したアミノ酸配列もしくはディスインテグリン領域以降の配列をコードする DNA を作製し、発現ベクター pEFBOS に組み込み、得られたベクターで C2 細胞を形質転換する。得られた形質転換を実施例 11 (1) と同様に処理し、それを抗原として動物を免疫する。動物は、ラット、マウス、ハムスターが適している。実施例 11 (2) と同様の方法で、目的とするヒトメルトリン β を認識する抗体をスクリーニングし、実施例 11 (3) と同様にモノクローナル抗体を作製する。

同様に図 13 a ~ 図 13 d に示したアミノ酸配列もしくはディスインテグリン領域以降の配列をコードする DNA を作製し、発現ベクター pEFBOS に組み込み、得られたベクターで C2 細胞を形質転換する。得られた形質転換を実施例 11 (1) と同様に処理し、それを抗原として動物を免疫する。動物は、ラット、マウス、ハムスターが適している。実施例 11 (2) と同様の方法で、目的とするヒトメルトリン β を認識する抗体をスクリーニングし、実施例 11 (3) と同様にモノクローナル抗体を作製する。

配列表

SEQ ID NO: 1

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 6915 base pairs

(B) TYPE: nucleic acid

(C) STRANDEDNESS: not relevant

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pBSM α)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 1:

GCCAGAGTAG CGCGCGCGC CACGCACACA CACGGGGAGG GGAGAAAGTT TTTTTTTGAA	60
AAAATGAAAG GCTAGACTCG CTGCTCAGCG ACCCGGGCGC TCGCGAGGG GTTCGCGCA	120
GACTCAGGGC AGTAGGACTT CCCCCAGCTC GCGCGCGCG TGGGATGCTG CAGCGCTGGC	180
CGCGGGGCCC CCGAAGCAGC TCACGCGCAG GCCGCGGACA ATG GCA GAG CGC CGC	235
Met Ala Glu Arg Pro	
GCG CGG CGC GCG CCC CCC GCC CGC GCC CTC CTG CTG GCC CTG GCT GGG	283
Ala Arg Arg Ala Pro Pro Ala Arg Ala Leu Leu Leu Ala Leu Ala Gly	
GCC CTG CTG GCG CCC CGT GCA GCC CGA GGG ATG AGT TTG TGG GAC CAG	331
Ala Leu Leu Ala Pro Arg Ala Ala Arg Gly Met Ser Leu Trp Asp Gln	
AGA GGA CCT TAC GAA GTG GCC AGA GCC TCC CTT CTG ACC AAG GAC CCT	379
Arg Gly Ala Tyr Glu Val Ala Arg Ala Ser Leu Leu Ser Lys Asp Pro	

GGG ATC CCA GGA CAG AGC ATC CCA GCC AAG GAT CAT CCA GAC GTG CTG Gly Ile Pro Gly Gln Ser Ile Pro Ala Lys Asp His Pro Asp Val Leu	427
ACT GTG CAA CTG CAG CTG GAG AGC CGA GAC CTG ATC CTC AGC CTG GAA Thr Val Gln Leu Gln Leu Glu Ser Arg Asp Leu Ile Leu Ser Leu Glu	475
AGG AAT GAG GGA CTC ATT GCC AAT GGC TTC ACG GAG ACC CAT TAT CTG Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Asn Gly Phe Thr Glu Thr His Tyr Leu	523
CAA GAT GGT ACT GAT GTC TCT CTC ACT CGA AAT CAC ACG GAT CAT TGT Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Thr Arg Asn His Thr Asp His Cys	571
TAC TAC CAT GGA CAT GTG CAA GGA GAT GCT GCA TCA GTG GTC AGC CTC Tyr Tyr His Gly His Val Gln Gly Asp Ala Ala Ser Val Val Ser Leu	619
AGT ACT TGC TCT GAT CTC CGG GGA CTT ATC ATG TTT GAA AAT AAA ACG Ser Thr Cys Ser Asp Leu Arg Gly Leu Ile Met Phe Glu Asn Lys Thr	667
TAC AGC TTA GAG CCA ATG AAA AAC ACC ACT GAC AGC TAC AAA CTC GTC Tyr Ser Leu Glu Pro Met Lys Asn Thr Thr Asp Ser Tyr Lys Leu Val	715
CCA GCT GAG AGC ATG ACG AAC ATC CAA GGG CTG TGT GGG TCA CAG CAT Pro Ala Glu Ser Met Thr Asn Ile Gln Gly Leu Cys Gly Ser Gln His	763
AAC AAG TCC AAC CTC ACC ATG GAA GAT GTC TCC CCT GGA ACC TCT CAA Asn Lys Ser Asn Leu Thr Met Glu Asp Val Ser Pro Gly Thr Ser Gln	811
ATG CGG GCA AGA AGG CAT AAG AGA GAG ACC CTT AAG ATG ACC AAG TAC	859

Met Arg Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu Lys Met Thr Lys Tyr

GTA GAG CTG GTT ATT GTG GCA GAC AAC AGA GAG TTT CAG AGG CAA GGA 907

Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg Glu Phe Gln Arg Gln Gly

AAA GAC CTG GAG AAA GTT AAG CAG CGA TTA ATA GAG ATC GCC AAT CAC 955

Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg Leu Ile Glu Ile Ala Asn His

GTT GAC AAG TTT TAC AGA CCA CTG AAC ATC CGG ATC GTG CTG GTA GGA 1003

Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn Ile Arg Ile Val Leu Val Gly

GTG GAA GTG TGG AAT GAC ATC GAC AAA TGC TCT ATA AGC CAG GAC CCA 1051

Val Glu Val Trp Asn Asp Ile Asp Lys Cys Ser Ile Ser Gln Asp Pro

TTC ACC AGG CTC CAT GAG TTT CTA GAC TGG AGA AAG ATA AAG CTT CTA 1099

Phe Thr Arg Leu His Glu Phe Leu Asp Trp Arg Lys Ile Lys Leu Leu

CCT CGA AAA TCC CAC GAC AAT GCT CAG CTT ATC AGT GGG GTT TAT TTC 1147

Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Ile Ser Gly Val Tyr Phe

CAA GGA ACC ACC ATC GGC ATG GCA CCC ATC ATG AGC ATG TGC ACT GCA 1195

Gln Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro Ile Met Ser Met Cys Thr Ala

GAA CAG TCT GGA GGA GTT GTC ATG GAC CAT TCA GAC AGC CCC CTT GGT 1243

Glu Gln Ser Gly Gly Val Val Met Asp His Ser Asp Ser Pro Leu Gly

GCC GCA GTG ACC TTG GCA CAT GAG CTG GGC CAC AAC TTC GGG ATG AAC 1291

Ala Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His Asn Phe Gly Met Asn

CAT GAC ACA CTG GAG ACG GGC TGC AGC TGC AGA ATG GCC GCA GAG AAA	1339
His Asp Thr Leu Glu Arg Gly Cys Ser Cys Arg Met Ala Ala Glu Lys	
GGA GGC TGC ATC ATG AAC CCG TCC ACG GGG TTC CCA TTC CCC ATG GTG	1387
Gly Gly Cys Ile Met Asn Pro Ser Thr Gly Phe Pro Phe Pro Met Val	
TTC AGC AGC TGC AGC AGG AAG GAC CTG GAG GCT AGC CTG GAG AAG GCC	1435
Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Ala Ser Leu Glu Lys Gly	
ATG GGG ATG TGC CTC TTC AAC CTA CCA GAG GTC AAG CAG GCC TTT GGG	1483
Met Gly Met Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val Lys Gln Ala Phe Gly	
GGC CCG AAG TGT GGA AAT GGC TAT GTG GAA GAG GGA GAA GAG TGT GAC	1531
Gly Arg Lys Cys Gly Asn Gly Tyr Val Glu Glu Gly Glu Glu Cys Asp	
TGC GGA GAA CCG GAG GAA TGC ACG AAT CGC TGC TGT AAC GCT ACC ACC	1579
Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Thr Asn Arg Cys Cys Asn Ala Thr Thr	
TGT ACT CTG AAG CCA GAT GCT GTG TGC GCG CAC GGG CAG TGC TGT GAA	1627
Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala His Gly Gln Cys Cys Glu	
GAC TGT CAG CTG AAG CCT CCA GGA ACT GCA TGC AGG GGC TCC AGC AAC	1675
Asp Cys Gln Leu Lys Pro Pro Gly Thr Ala Cys Arg Gly Ser Ser Asn	
TCC TGT GAC CTC CCA GAA TTC TGC ACA GGG ACT GCC CCT CAC TGT CCA	1723
Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Thr Ala Pro His Cys Pro	
GCC AAT GTG TAC CTA CAT GAT GGC CAC CCG TGT CAG GCC GTG GAT GGT	1771
Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His Pro Cys Gln Gly Val Asp Gly	

TAC TGC TAC AAC GGC ATC TGC CAG ACC CAT GAG CAG CAG TGT GTC ACG	1819
Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Gln Thr His Glu Gln Gln Cys Val Thr	
CTC TGG GGA CCA GGT GCT AAA CCG GCT CCT GGC ATC TGC TTT GAG CGA	1867
Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg	
GTC AAC TCT GCA GGA GAT CCT TAT GGT AAC TGT GGC AAA GAC TCC AAG	1915
Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Asp Ser Lys	
AGC GCC TTC GCC AAA TGT GAG CTG AGA GAT GCC AAG TGT GGC AAA ATC	1963
Ser Ala Phe Ala Lys Cys Glu Leu Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile	
CAG TGT CAA GGT GGT GCA AGC CGA CCT GTC ATT GGT ACC AAT GCT GTT	2011
Gln Cys Gln Gly Gly Ala Ser Arg Pro Val Ile Gly Thr Asn Ala Val	
TCC ATA GAA ACA AAT ATC CCA CAG CAG GAA GGA GGT CGG ATT CTG TGC	2059
Ser Ile Glu Thr Asn Ile Pro Gln Gln Glu Gly Gly Arg Ile Leu Cys	
CGG GGG ACC CAT GTG TAC TTG GGT GAT GAC ATG CCA GAC CCA GGG CTT	2107
Arg Gly Thr His Val Tyr Leu Gly Asp Asp Met Pro Asp Pro Gly Leu	
GTG CTT GCA GGA ACA AAG TGT GCA GAA GGA AAA ATC TGC CTC AAT CGT	2155
Val Leu Ala Gly Thr Lys Cys Ala Glu Gly Lys Ile Cys Leu Asn Arg	
CGA TGT CAG AAT ATC AGT GTC TTC GGC GTT CAC AAG TGT GCC ATG CAG	2203
Arg Cys Gln Asn Ile Ser Val Phe Gly Val His Lys Cys Ala Met Gln	
TGC CAC GGC CGA GGG GTA TGT AAC AAC AGG AAG AAT TGC CAC TGT GAA	2251

Cys His Gly Arg Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys His Cys Glu	
GCC CAC TGG GCT CCA CCC TTC TGT GAC AAG TTT GGC TTT GGA GGA AGC	2299
Ala His Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe Gly Gly Ser	
ACA GAC AGT GGT CCC ATC AGG CAA CCA GAT AAC CAG GGC TTG ACT GTA	2347
Thr Asp Ser Gly Pro Ile Arg Gln Ala Asp Asn Gln Gly Leu Thr Val	
GGA ATC CTG GTG AGC ATC CTG TGT CTG CTT GCT GCT GGA TTT GTG GTG	2395
Gly Ile Leu Val Ser Ile Leu Cys Leu Leu Ala Ala Gly Phe Val Val	
TAT CTC AAA AGG AAG ACG TTG ATG CGG CTG CTG TTC ACA CAT AAA AAA	2443
Tyr Leu Lys Arg Lys Thr Leu Met Arg Leu Leu Phe Thr His Lys Lys	
ACC ACC ATG GAA AAG CTA AGG TGT GTG CAC CCT TCC CGG ACA CCC AGT	2491
Thr Thr Met Glu Lys Leu Arg Cys Val His Pro Ser Arg Thr Pro Ser	
GGC CCT CAC CTT GGC CAG GCT CAC CAC ACC CCC GGG AAA GGC CTG CTG	2539
Gly Pro His Leu Gly Gln Ala His His Thr Pro Gly Lys Gly Leu Leu	
ATG AAC CGG GCA CCA CAT TTC AAT ACC CCC AAG GAC AGG CAC TCG CTG	2587
Met Asn Arg Ala Pro His Phe Asn Thr Pro Lys Asp Arg His Ser Leu	
AAA TGC CAG AAC ATG GAC ATC AGC AGG CCC CTC GAC GCT CGA GCC GTC	2635
Lys Cys Gln Asn Met Asp Ile Ser Arg Pro Leu Asp Ala Arg Ala Val	
CCA CAG CTT CAG TCA CCT CAG CGA GTG CTC CTG CCT CTC CAC CAG ACC	2683
Pro Gln Leu Gln Ser Pro Gln Arg Val Leu Leu Pro Leu His Gln Thr	

CCA CGT GCA CCC AGT GGC CCT GCC AGG CCC CTG CCC GCC AGT CCT GCA 2731
Pro Arg Ala Pro Ser Gly Pro Ala Arg Pro Leu Pro Ala Ser Pro Ala

GTC AGG CAG GCC CAG GGC ATT CGA AAA CCC AGT CCT CCT CAG AAG CCT 2779
Val Arg Gln Ala Gln Gly Ile Arg Lys Pro Ser Pro Pro Gln Lys Pro

CTG CCT GCT GAT CCA CTG AGC AGG ACT TCT CGG CTC ACT AGT GCC TTG 2827
Leu Pro Ala Asp Pro Leu Ser Arg Thr Ser Arg Leu Thr Ser Ala Leu

GTG AGG ACC CCA GGG CAG CAG GAA CCT GGG CAC CGC CCA GCC CCC ATC 2875
Val Arg Thr Pro Gly Gln Gln Glu Pro Gly His Arg Pro Ala Pro Ile

AGA CCT GCC CCT AAG CAT CAA GTA CCC AGA CCT TCC CAC AAT GCC TAT 2923
Arg Pro Ala Pro Lys His Gln Val Pro Arg Pro Ser His Asn Ala Tyr

ATC AAG TGAGAAGCCA GCCCAGACCG GTCCTCAACA GTGAAGACAG AAGTTTGCAC 2979
Ile Lys

TATCTTCAGC TCCATTGGAG TTGTTGTTGT ACCAACTTTC CGAGTTTCTA AAGTGTTTAA 3039
AACACCATTTC TCTCCAGACC CTGGAGGCAC TGCCATCGGT GCTGTGCTGT GGTGCTTTGT 3099
GTACTTGCTC AGGAACTTGT AAGTTATTAA TTTATGCAGA GTGTCTATTA CTGCCCAGGG 3159
CGCCGTAGCA GGCATTTGTA CCATCACAGG GCTTTTCTAC AGAAGGAAGG CTCCTCGTGC 3219
TTTTGTTTTT CTGGAGGACT TGAAATACCC TGCTTGATGG GACCTAAGAT GAGATGTTTA 3279
CTTCTATTTC AAGGCCTTAT CGGAAAATAG CTCGCCACCT TCCCAAGGCT GTTATGGTAC 3339
CAGACACACA GCTCAGGACA CCCCAGGGAG AACCTGGCAT GGGTTTTCTT TGTTTGCTTT 3399
CATTTTATCT TTTATATTTT GGTATCCCTA TCTTGGGTTG TAGCCAGGGC CTTCAGGAAG 3459
GTCTTGGGCC ACTGCATGCT AATGGCCTTC AGGTCCTGCA CCCTGAAGCT CTCAGACAAC 3519
AAGTAGGATC TGCTTTCTAG CCAGCAGCTT TCGAGAGAAC CTGGGGTACT GAAAAGAAGG 3579
TTTGGGGTGT GGTATACCA GGATGGAGAC TGAATCCTA ATCTGGGCAA ACATCTGACC 3639

TTGAGCTGAG CAGCCATGAG CACCTCTAGG AAGCAAGGAC GGCTGAGGTG CTGCACAAGG 3699
 CTCTGCTTTG AGAGCTGGCA GGGGCTTCTC TCTGGGTGCC CTTTGCAGAG TGCTAGCTGG 3759
 CATGGCATGT TGTTTACATC GGGAACAGTG GTGTTTCTAC AAGAAAGCCA CTGCCTGGGC 3819
 ACTGCAGACC TCCGTCTCCT GCCCATTTAG AGCTAAGCAA ATTACCACAT TGTCTTCTGG 3879
 ACTGTAATAC AATGACCCTG TCTTCTGACA GATAGAGGAG GCTTTCTATG GAACCATAAC 3939
 TATTTTCANA TGTGAAGTAG TAACCAGATC TAGTCGATCA ACTCTGGAGA TAGAAATCTC 3999
 CTTTTTACTG CAAGGCTCGA CTTATTAAAA ATTAGGCAGA ATCCATATGC TTGCAAAAGC 4059
 TATAACCACG TGAATGCTC TTCTCATGGC AGAGCTGAG TCTGGTATCC TTATTAGTAG 4119
 CCATTGGACA AAGCACCCAA AGTTACCTGT GTGTTCTCTT CAAGGCATCC TAATTTCTTC 4179
 AGCATAGAGA GACTCGGTCT TCCTCACATT CTGAACATAC CTATCAATGA CTAAGNCAGC 4239
 AAGGCAATCC GTTCCGAAT ACTGAGTTGC TCACGGNAAG GCAACCTCAG CCCAGGNAAA 4299
 CTTTTTCTCT CTGNTCTTTC AGTATGTGAC TGGCGAGCTA CCTTCAGAAG CAAATTTTCA 4359
 AGGTGGNCTC AACCCCATNG GATGAAAGNT ATTTTTTTAA AAAATAATTA ATGGTAATGC 4419
 CAGAGGGCTT TCCTGGNTC CAGATNGGGG CGTAGGNTTG ACTAGCTTTC ACGACAGAAG 4479
 GTAAATGACA GCAGTCTCT ACCTCGTCTG ACTGCTTTAA GATCAAGGCT TCTTTGGAAG 4539
 GGTAACAAAC ATTAATGGCT GGCCTGTGCC TTGAAGCAGA AGGGAAAATA CAGATAAGGA 4599
 ATTTGGTTTG CTTTCTAGAA TCCAAAAGTG TATCCAGCAT TGGGAAGCAT GGTCTTCATG 4659
 ACTGGGTAAA TAAATCCACG TCACAGATGC ATAAAAGAAT AACTCTATG ACATGCTCT 4719
 TTTTGTGGCA CAGAGACAAT ATTGCTGCCA CTGAGATGCA TACAAAATTT CTGAACTGA 4779
 TATGTCATTC AGTAGTTGTA TTAAGGCCAA ACATCCACAA CTGTAAAGAC TTATAGAGTT 4839
 GTGTGGGCGT TGTCTTGTGA GACACACAAA GCCTCAGCTG AAGCGTATGA GTCCTCTCTC 4899
 CAGGTGGGAG TGATGGGAG GCTAGAAACA CACAAAGACA ACAGAAGAGC TTTGTTTGG 4959
 GGGGGTGCA GAGAGACTGT GGTTAGAGG AAGTTGGAGC CATGATCTTC TGCCATCTCC 5019
 CCAGTGCCA CTAAGGATGC CGATGGTCCC TTACCAGCTG TGCAGTGCTG GCTGCTTGCT 5079
 TTTACAGAGC CATGCATTCA TTTCTGAATA AGAACATATT TAATCCIGAA ATTCCCTTAC 5139
 AGGACAGACA GTGTACTAA AGGAATTCCT CTAAGATACA GTAGTTGTGA ATTAAAGCAT 5199
 ATTTAGCAGT AACTTCAATT TTAACAAAAT TGGACCCAA TAGCCAGCAT GAGGGTCTT 5259
 TGACAGAGGG TAGTTTCTCT CTCCTTTCT CCATCCTTCA AATGACAAGA CGTCAAAACT 5319
 AATACAGTTC ATTTGAGTC CATCTCATGC TTATACATAC TAGAGGTATG ACTAAAGTTG 5379

GTTGAGTCAT GGGAGACCAT CCTGAGAAA GTCCAGTCGG TCAAGAGCCT TCCCAGGTGG 5439
 CGTGGCTGGA CGTCCTCCTT TTGTTCCTGC ACTGAGGAAT AGTTATAGGT TATGTGACCC 5499
 CACTTCACAG GCAAGTGGGA GCGGAACCTT GCAGGCATGC CCTTAAAAG CTGGTCTCAG 5559
 ACCTACAATA GTCCTGAGTC TGTTTTCCCA GCACACAGAG AGCAACAATG CAGTTTTCCA 5619
 TTTCAAAATA TGCATGCCGA GTTTGCCCTC TGTGTGAGTG TTTCCAGCTT ACACATATCG 5679
 GATGACATCA CAGAAACCAC ACAAGCAACA AATTAAATTC TACGGGAAGA AATCCTCCTG 5739
 ACTGGTCTCT GAGGAGACAT TTTTATGCC TCTTAACTTT ATTAGGAACI CTCAGGCTGA 5799
 AGCTAGGGGT CATTTGCCCC CAACAAATCA ATACAAAGCC ATCAATGNAC TCTCGAAGAA 5859
 CTGCCAAACC CTGATCTGTG TGAATGTTCT CAGGAGCCTG TGATCCCCAT GGTGCTANAA 5919
 AGAGGCTGGA GCTGGGCCAA CAAGAAGGCC TAAGAGTCTT CCTGCCTCTC AGCAGATGTT 5979
 TACTGAGCAC TCTGAGCCAG AAGCACCCCC ACAACCAGGA GGACGATNGC TGGGCAGTAG 6039
 GCGGCCCAGC CACTTGACAG TCTTTCCTCT GAGGCCCGCT TTGTGTTTTA ATTCCCTTCT 6099
 GTCAGGCCCC AANCAGNGGA CACTGTCTTA TAGACCTCCC TCTNAGTTTT CAGACGGCCT 6159
 AAGCCATACA CAAATGCCCC AGACTAAGAA ACACCAATAC NTCCCAGCAG TCCCACAGAA 6219
 CTGGTTTTTA AACACTATGA CAAGTAGAAG AGGGTGTAC AGAGGCCATT TTTTTCTTT 6279
 TCTTTCCACT CATACTGGAA CCTAGGTCCT CTCTCTACAC TCCTAGTTCC TTTACACAAC 6339
 TCGGCAGTGG CTCCATTACA CCAAGGACAC AGAAAAACAC AGGTACCGAT TTGCCTTCTT 6399
 CTCCTGCCAA TCACAAGTGC CTTACTCTGA CCAGACCCAT GACAAAACCT CTGTCATCCA 6459
 AGAGAGCCAA CTCTCTACCT TTGTTACTAC TTCAAGCCAA TGTGGTAACT GCTAACCTTC 6519
 AAGGGTCACC TAAACAGTAT AGTCCAACCT TCACCAGGAC CATAGCACAG AGCAACCTCC 6579
 AGNACACAGA CACACACACA CCTTGAATCT ATCCCACAGC ATATCAACCC ACAGTGACCT 6639
 CCTCCCACE GCCTTGTTCT AATTACAAGG TGAAGATGGC CATAGAAAAT CAAGTTAGCA 6699
 CTAATTACAA AATGCTTTTG ATGCAACCTG AATTTCOCOA TGCCACCTAT TGCTTTGAAA 6759
 CTCTGATGAG TTAAGTCATG CTCTGGGAGC TGTGAGCCCC ATGCTCAGAT CCACTGGGCA 6819
 GGGGGGACTC CTTGCAGGAG ACATGGGCAC ACATATGAAT GTACCATTTT CATGCCTTTT 6879
 GTGGAGTACA GACATATAAA CATAAATACT TCATT 6915

SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 903 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 2:

Met Ala Glu Arg Pro Ala Arg Arg Ala Pro Pro Ala Arg Ala Leu Leu
 Leu Ala Leu Ala Gly Ala Leu Leu Ala Pro Arg Ala Ala Arg Gly Met
 Ser Leu Trp Asp Gln Arg Gly Ala Tyr Glu Val Ala Arg Ala Ser Leu
 Leu Ser Lys Asp Pro Gly Ile Pro Gly Gln Ser Ile Pro Ala Lys Asp
 His Pro Asp Val Leu Thr Val Gln Leu Gln Leu Glu Ser Arg Asp Leu
 Ile Leu Ser Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Asn Gly Phe Thr
 Glu Thr His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Thr Arg Asn
 His Thr Asp His Cys Tyr Tyr His Gly His Val Gln Gly Asp Ala Ala
 Ser Val Val Ser Leu Ser Thr Cys Ser Asp Leu Arg Gly Leu Ile Met
 Phe Glu Asn Lys Thr Tyr Ser Leu Glu Pro Met Lys Asn Thr Thr Asp

Ser Tyr Lys Leu Val Pro Ala Glu Ser Met Thr Asn Ile Glu Gly Leu
Cys Gly Ser Gln His Asn Lys Ser Asn Leu Thr Met Glu Asp Val Ser
Pro Gly Thr Ser Gln Met Arg Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu
-1 1
Lys Met Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg Glu
Phe Gln Arg Gln Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg Leu Ile
Glu Ile Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn Ile Arg
Ile Val Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Ile Asp Lys Cys Ser
Ile Ser Gln Asp Pro Phe Thr Arg Leu His Glu Phe Leu Asp Trp Arg
Lys Ile Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Ile
Ser Gly Val Tyr Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro Ile Met
Ser Met Cys Thr Ala Glu Gln Ser Gly Gly Val Val Met Asp His Ser
Asp Ser Pro Leu Gly Ala Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His
Asn Phe Gly Met Asn His Asp Thr Leu Glu Arg Gly Cys Ser Cys Arg
Met Ala Ala Glu Lys Gly Gly Cys Ile Met Asn Pro Ser Thr Gly Phe
Pro Phe Pro Met Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Ala

Ser Leu Glu Lys Gly Met Gly Met Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val
Lys Gln Ala Phe Gly Gly Arg Lys Cys Gly Asn Gly Tyr Val Glu Glu
Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Thr Asn Arg Cys
Cys Asn Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala His
Gly Gln Cys Cys Glu Asp Cys Gln Leu Lys Pro Pro Gly Thr Ala Cys
Arg Gly Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Thr
Ala Pro His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His Pro Cys
Gln Gly Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Gln Thr His Glu
Gln Gln Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly
Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys
Gly Lys Asp Ser Lys Ser Ala Phe Ala Lys Cys Glu Leu Arg Asp Ala
Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Gly Gly Ala Ser Arg Pro Val Ile
Gly Thr Asn Ala Val Ser Ile Glu Thr Asn Ile Pro Gln Gln Glu Gly
Gly Arg Ile Leu Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Leu Gly Asp Asp Met

Pro Asp Pro Gly Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys Cys Ala Glu Gly Lys
Ile Cys Leu Asn Arg Arg Cys Gln Asn Ile Ser Val Phe Gly Val His
Lys Cys Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys
Asn Cys His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe
Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile Arg Gln Ala Asp Asn
Gln Gly Leu Thr Val Gly Ile Leu Val Ser Ile Leu Cys Leu Leu Ala
Ala Gly Phe Val Val Tyr Leu Lys Arg Lys Thr Leu Met Arg Leu Leu
Phe Thr His Lys Lys Thr Thr Met Glu Lys Leu Arg Cys Val His Pro
Ser Arg Thr Pro Ser Gly Pro His Leu Gly Gln Ala His His Thr Pro
Gly Lys Gly Leu Leu Met Asn Arg Ala Pro His Phe Asn Thr Pro Lys
Asp Arg His Ser Leu Lys Cys Gln Asn Met Asp Ile Ser Arg Pro Leu
Asp Ala Arg Ala Val Pro Gln Leu Gln Ser Pro Gln Arg Val Leu Leu
Pro Leu His Gln Thr Pro Arg Ala Pro Ser Gly Pro Ala Arg Pro Leu
Pro Ala Ser Pro Ala Val Arg Gln Ala Gln Gly Ile Arg Lys Pro Ser
Pro Pro Gln Lys Pro Leu Pro Ala Asp Pro Leu Ser Arg Thr Ser Arg

Leu Thr Ser Ala Leu Val Arg Thr Pro Gly Gln Gln Glu Pro Gly His

Arg Pro Ala Pro Ile Arg Pro Ala Pro Lys His Gln Val Pro Arg Pro

Ser His Asn Ala Tyr Ile Lys

698

SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 6345 base pairs

(B) TYPE: nucleic acid

(C) STRANDEDNESS: not relevant

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pBSM β)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 3:

GGCCGGGGGC AGGCAATGGC AGGGGATGTG TGATTGCGGA CAGTGAGAGG GCCGTTCCTA 60

TC ATG CCC GGG CGC GCG GGC GTC GCC CGG TTC TGC TTG CTG GCT CTC 107
Met Pro Gly Arg Ala Gly Val Ala Arg Phe Cys Leu Leu Ala Leu

GCT CTG CAG CTA CAT TGG CCG CTG GCG GCG TGC GAG CCG CGA TGG ACC 155
Ala Leu Gln Leu His Trp Pro Leu Ala Ala Cys Glu Pro Gly Trp Thr

ACA AGA GGA AGC CAA GAA GGT AGC CCT CCG CTA CAG CAT GAA CTC ATA 203
Thr Arg Gly Ser Gln Glu Gly Ser Pro Pro Leu Gln His Glu Leu Ile

ATA CCT CAG TGG CGG ACT TCA GAA AGC CCT GGG AGA GGA AAG CAT CCA 251
Ile Pro Gln Trp Arg Thr Ser Glu Ser Pro Gly Arg Gly Lys His Pro

CTC AGA GCA GAG CTC AGG GTC ATG GCT GAA GGG CGA GAG CTG ATC CTA 299
Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Met Ala Glu Gly Arg Glu Leu Ile Leu

GAC CTG GAG AAG AAC GAG CAC CTT TTT GCT CCA GCC TAC ACA GAA ACC 347
Asp Leu Glu Lys Asn Glu His Leu Phe Ala Pro Ala Tyr Thr Glu Thr

TGC TAC ACT GCA AGT GGC AAT CCT CAA ACC AGC ACG CTG AAG TCT GAG 395
Cys Tyr Thr Ala Ser Gly Asn Pro Gln Thr Ser Thr Leu Lys Ser Glu

GAT CAC TGC TTT TAC CAC GGG ACT GTG AGG GAC GTG GAT GAG TCC AGT 443
Asp His Cys Phe Tyr His Gly Thr Val Arg Asp Val Asp Glu Ser Ser

GTC ACG CTC AGC ACC TGC CGG GGA ATT AGA GGA CTG ATT ATA GTG AGA 491
Val Thr Leu Ser Thr Cys Arg Gly Ile Arg Gly Leu Ile Ile Val Arg

AGT AAC CTC AGC TAC ATC ATC GAG CCC GTC CCT AAC AGC GAC AGC CAA 539
Ser Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Glu Pro Val Pro Asn Ser Asp Ser Gln

CAC CGT ATT TAC AGA TCC GAA CAT CTC ACG CTG CCC CCG GGG AAC TGT 587
His Arg Ile Tyr Arg Ser Glu His Leu Thr Leu Pro Pro Gly Asn Cys

GGG TTC GAG CAC TCC CGG CCC ACC TCG AAG GAC TGG GCC CTT CAG TTT 635

Gly Phe Glu His Ser Gly Pro Thr Ser Lys Asp Trp Ala Leu Gln Phe

ACA CAT CAG ACC AAA AAG CAA CCT CGC AGA ATG AAA CGG GAA GAT CTA 683
 Thr His Gln Thr Lys Lys Gln Pro Arg Arg Met Lys Arg Glu Asp Leu

CAC TCT ATG AAG TAC GTG GAG CTT TAC CTG GTG GCT GAT TAT GCA GAG 731
 His Ser Met Lys Tyr Val Glu Leu Tyr Leu Val Ala Asp Tyr Ala Glu

TTT CAG AAG AAT CGA CAT GAC CAG GAT GCC ACC AAA CGC AAG CTC ATG 779
 Phe Gln Lys Asn Arg His Asp Gln Asp Ala Thr Lys Arg Lys Leu Met

GAG ATT GCC AAC TAT GTT GAT AAG TTT TAC CGC TCC CTG AAC ATC CGA 827
 Glu Ile Ala Asn Tyr Val Asp Lys Phe Tyr Arg Ser Leu Asn Ile Arg

ATT GCA CTT GTC GCC TTG GAG GTG TGG ACG CAT GGG GAT AAG TGT GAA 875
 Ile Ala Leu Val Gly Leu Glu Val Trp Thr His Gly Asp Lys Cys Glu

GTT TCA GAG AAT CCC TAC TCT ACC CTC TGG TCC TTT CTT AGT TGG ACG 923
 Val Ser Glu Asn Pro Tyr Ser Thr Leu Trp Ser Phe Leu Ser Trp Arg

CCC AAG CTG CTT GCT CAG AAG AGC CAT GAC AAT GCT CAG CTA ATC ACG 971
 Arg Lys Leu Leu Ala Gln Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Ile Thr

GGC AGG TCC TTC CAA GGC ACC ACC ATT GGC CTG GCC CCC CTC ATG GCC 1019
 Gly Arg Ser Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Leu Ala Pro Leu Met Ala

ATG TGC TCC GTG TAC CAG TCT GGA GGA GTT AGC ATG GAC CAC TCC GAG 1067
 Met Cys Ser Val Tyr Gln Ser Gly Gly Val Ser Met Asp His Ser Glu

AAT GCC ATT GGT GTA GCC TCC ACT GTG GCC CAT GAG ATT GCC CAC AAC	1115
Asn Ala Ile Gly Val Ala Ser Thr Val Ala His Glu Ile Gly His Asn	
TTT GGC ATG AGC CAT GAT TCT GCA CAC TGC TGT TCT GCC AGT GCA GCC	1163
Phe Gly Met Ser His Asp Ser Ala His Cys Cys Ser Ala Ser Ala Ala	
GAT GCC GGC TGC ATC ATG GCC GCC GCC ACC GGG CAC CCT TTC CCC AAA	1211
Asp Gly Gly Cys Ile Met Ala Ala Ala Thr Gly His Pro Phe Pro Lys	
GTG TTC AGT TGG TGT AAC AGG AAG GAG CTG GAC AGG TAT CTG CAG ACA	1259
Val Phe Ser Trp Cys Asn Arg Lys Glu Leu Asp Arg Tyr Leu Gln Thr	
GGA GGA GGG ATG TGT CTC TCC AAC ATG CCG GAC ACT AGG ACG CTG TAT	1307
Gly Gly Gly Met Cys Leu Ser Asn Met Pro Asp Thr Arg Thr Leu Tyr	
GGA GGC CGG AGG TGT GGC AAC GGG TAC CTG GAA GAC GGT GAA GAA TGT	1355
Gly Gly Arg Arg Cys Gly Asn Gly Tyr Leu Glu Asp Gly Glu Glu Cys	
GAC TGT GGA GAA GAG GAG GAA TGT AAG AAC CCT TGC TGC AAT GCC TCC	1403
Asp Cys Gly Glu Glu Glu Glu Cys Lys Asn Pro Cys Cys Asn Ala Ser	
AAC TGC ACT CTG AAG GAA GGG GCA GAG TGT GCC CAT GGT TCC TGC TGC	1451
Asn Cys Thr Leu Lys Glu Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys	
CAC CAG TGC AAG CTG GTG GCT CCT GGA ACC CAG TGT CGG GAG CAG GTT	1499
His Gln Cys Lys Leu Val Ala Pro Gly Thr Gln Cys Arg Glu Gln Val	
CGG CAA TGT GAC CTC CCC GAG TTC TGC ACC GGC AAG TCT CCC CAC TGC	1547
Arg Gln Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys	

CCC ACC AAC TAT TAT CAG ATG GAT GGC ACC CCC TGC GAG GGT GGC CAG	1595
Pro Thr Asn Tyr Tyr Gln Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln	
GCC TAC TGC TAC AAC GGC ATG TGC CTC ACT TAC CAG GAA CAG TGC CAG	1643
Ala Tyr Cys Tyr Asn Gly Met Cys Leu Thr Tyr Gln Glu Gln Cys Gln	
CAG CTG TGG GGA CCT GGA GCC CGG CCT GCC CTC GAT CTT TGC TTT GAG	1691
Gln Leu Trp Gly Pro Gly Ala Arg Pro Ala Leu Asp Leu Cys Phe Glu	
ACG GTG AAT GCT GCT GGT GAC ACC TAT GGA AAC TGT GGC AAG GGC TTG	1739
Arg Val Asn Ala Ala Gly Asp Thr Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Gly Leu	
AAT GCC CAA TAC ACG AAG TGC AGT CCC AGG GAT CCC AAG TGT GGS AAG	1787
Asn Gly Gln Tyr Arg Lys Cys Ser Pro Arg Asp Ala Lys Cys Xaa Lys	
ATT CAG TGC CAG AGC ACC CAG GCC CGG CCC CTG GAA TCC AAC GCA GTA	1835
Ile Gln Cys Gln Ser Thr Gln Ala Arg Pro Leu Glu Ser Asn Ala Val	
TCT ATT GAC ACC ACC ATC ACC TTG AAC GGG AGG CGG ATC CAC TGT CCG	1883
Ser Ile Asp Thr Thr Ile Thr Leu Asn Gly Arg Arg Ile His Cys Arg	
GGC ACC CAC GTC TAC CGG GGT CCT GAG GAG GAG GAA CGG GAA GGT GAC	1931
Gly Thr His Val Tyr Arg Gly Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Asp	
ATG CTG GAC CCA GGG CTG GTG ATG ACT GGA ACC AAG TGT GGC CAC AAC	1979
Met Leu Asp Pro Gly Leu Val Met Thr Gly Thr Lys Cys Gly His Asn	
CAT ATT TGC TTC GAG GGG CAG TGC AGG AAC ACC TCC TTC TTT GAG ACG	2027

His Ile Cys Phe Glu Gly Gln Cys Arg Asn Thr Ser Phe Phe Glu Thr

 GAA GGC TGT GGG AAA AAG TGC AAT GGC CAC GGG GTC TGC AAC AAC AAC 2075
 Glu Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn Gly His Gly Val Cys Asn Asn Asn

 AAG AAC TGT CAT TGC TTC CCT GGC TGG TCT CCA CCT TTC TGT AAC ACC 2123
 Lys Asn Cys His Cys Phe Pro Gly Trp Ser Pro Pro Phe Cys Asn Thr

 CCG GGA GAT GGT GGC AGC GTC GAC AGT GGT CCT TTG CCC CCT AAG AGT 2171
 Pro Gly Asp Gly Gly Ser Val Asp Ser Gly Pro Leu Pro Pro Lys Ser

 GTG GGT CCC GTG ATC GCT GGG GTG TTT TCA GCT CTC TTC GTG TTG GCA 2219
 Val Gly Pro Val Ile Ala Gly Val Phe Ser Ala Leu Phe Val Leu Ala

 GTT CTG GTG CTA CTG TGT CAC TGC TAC AGA CAG AGC CAC AAA CTG GGC 2267
 Val Leu Val Leu Leu Cys His Cys Tyr Arg Gln Ser His Lys Leu Gly

 AAA CCC TCG GCT CTC CCT TTC AAG CTG CGG CAT CAG TTC AGT TGT CCC 2315
 Lys Pro Ser Ala Leu Pro Phe Lys Leu Arg His Gln Phe Ser Cys Pro

 TTC AGG GTA TCT CAG AGT GGT GGA ACT GGC CAT GCC AAC CCA ACT TTC 2363
 Phe Arg Val Ser Gln Ser Gly Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr Phe

 AAG TTG CAG ACC CCC CAG GGC AAG CGA AAG GTG ACT AAC ACC CCT GAA 2411
 Lys Leu Gln Thr Pro Gln Gly Lys Arg Lys Val Asn Thr Pro Glu

 TCC CTC CGG AAG CCG TCC CAC CCC CCT CTC CGG CCC CCT CCA GAC TAC 2459
 Ser Leu Arg Lys Pro Ser His Pro Pro Leu Arg Pro Pro Pro Asp Tyr

CTG CGC GTT GAA TCG CCA CCT GCA CCA TTG TCG GCA CAT CTG AAC AGG	2507
Leu Arg Val Glu Ser Pro Pro Ala Pro Leu Ser Ala His Leu Asn Arg	
GCT GCT GGG AGC TCC CCA GAA GCT GGG GCT CGA ATA GAA AGA AAG GAG	2555
Ala Ala Gly Ser Ser Pro Glu Ala Gly Ala Arg Ile Glu Arg Lys Glu	
TCA GCC AGG AGG CCT CCC CCA AGC CGA CCC ATG CCC CCT GCA CCT AAC	2603
Ser Ala Arg Arg Pro Pro Pro Ser Arg Pro Met Pro Pro Ala Pro Asn	
TGC CTA CTG TCC CAG GAC TTC TCC AGG CCT CGA CCA CCT CAG AAG GCA	2651
Cys Leu Leu Ser Gln Asp Phe Ser Arg Pro Arg Pro Pro Gln Lys Ala	
CTC CCA GCC AAT CCG GTG CCA GGC CAA AGG ACC GGT CCC AGG TCA GGA	2699
Leu Pro Ala Asn Pro Val Pro Gly Gln Arg Thr Gly Pro Arg Ser Gly	
GGC ACC TCC CTG CTT CAG CCC CCT ACT TCT GGT CCT CAG CCC CCC ACG	2747
Gly Thr Ser Leu Leu Gln Pro Pro Thr Ser Gly Pro Gln Pro Pro Arg	
CCT CCA GCA GTG CCT GTT CCA AAG CTA CCC GAG TAC CGA TCA CAG AGG	2795
Pro Pro Ala Val Pro Val Pro Lys Leu Pro Glu Tyr Arg Ser Gln Arg	
GTT GGA GCA ATA ATT AGC TCC AAG ATC TAGAAGTGTC GAGAAGTTTC	2842
Val Gly Ala Ile Ile Ser Ser Lys Ile	
TTGTTCCGAT GGAAGACTCC GGATGCCATG GAAGGTCCAG AAGAAAGACG CCTTCTCACC	2902
CATCCTGAAG CTTTGGCAGC CTTCCTGGAAC GTCCCTCATC CCCAGAATCT CCCTTCTTAC	2962
CCGAGTGCCT CCTGCTTCCT CCGAGGCCCA GGGGACTCA TATCCAATGG CTCCTAAGTG	3022
TTTGTCTGT GCAATATACA GCCCAGGGAG GGAAGGGAAG CACGGCGAGG AGGGTGGGAA	3082
AGGTTCTCCC TCAGCCCACT ACCCAAGAGC TACCAGCGAT GCTCAGGGAA GCCTTGAGCT	3142

GGGGTCCTCC TCTGCGGAGC TTGGAGAAGG TACCCATCCT GGTCCTATGC TGGCAGGAAC 3202
 ACACGCGAGT GTCAC TGATT GGCCTCCTTC TGGGATCCCA GGCTGCTGAG GAAGCTACTG 3262
 CTACATCCCT ACCCCAAGGG GCTTGGTCAA GGTGCCTGTC CTGGCTCTCT GGCTGCATGT 3322
 AATAAGCCAT GCTCCOCTCC CCTGCCTTTC TTCACATTCC CACTCCCATATA TTTACAAGGG 3382
 TCACTCTGAC TCAGACAGGT ACTATTTGTA AGTAGCATAG ACAGCAGGGG GGTGGGGTGG 3442
 TCAACCTGTG TCCCCCTCTGA GCCGTTATGC CAAAGGTCAC TAAGGACATT TAGAATCCCC 3502
 ATCCATCCAT CCATCCATCC ATCCATCCAT CCATTCATCC ATCCCCAGTG TTCCATGTGT 3562
 CACCTTCTCC TTTTCCAGCA TCCCTATCCT ATGGTGCTTT GGTGGTGAAC TATGGCAGTC 3622
 CTGACTTGCT GATGACCATA TGCTGGTGAC CTACAAATCG GGATCCTGCC ATATGGGGTC 3682
 GCCACTGGAC TTTCTGCACT GGTTCCTCAAG AGCGTTGAGC CGAGTGGGCG TGTATGTTTG 3742
 TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG TGTGTGTGTG 3802
 AAAGAGACAG AGGCAATGAG AGAGACAGAC ATGCAGGCAG GCGACAGCT CTGCATGTAC 3862
 TTGTGTTTTA CGGCCTCAAG CAGTATAAGG GACCTCCTCC TTATTTCTGA CTCATATCTA 3922
 AGTAAGGTTT CCCAGGACAG CCACAGCTGT ACTGAGGGGG GCTGACATGT TTGGCATCCT 3982
 GGCTATAGTA TTGTATACAC AGGGCCACCA GCGCCGCCCT AGTGGTCAGC TCTGAGGGGG 4042
 GACTGGTGAC TCTGAACAGA TCGATGTCAA CAGCCATGGT GAACCAGATC TGGCAGGGT 4102
 TCCCCAACT CTATTCAACC AGAGTTTTAT CACGCACTCA TCGGCTCTCT CCTGGTTGCT 4162
 GCGCCGAGGT GATGCTCATG GAAAATGCTG AGAAGGTGGG AATGGGATGG GGTGGACCTT 4222
 CTCTTGCTTG GTGCTCCGCT ATTTGGAACA GTTCTTACAC ATTTGCTGGG CCTGGCCTCT 4282
 GAGAGGCCAT CTTCCACCCC CAGAAAGGTG CTAATGGCAC TGCAGAGGCC TCTCTAGGGG 4342
 CCTCCCCGCC CCAACAGCAA GCAGTTGTTA GCTCTTGGA GCGCTCCAGAG GAAGAGGCAA 4402
 GCGTTTGACT TCCCCTTTAC CACCTGAGGC CTCCTTATAT CTCTTCCCAG AGTAAGCTTT 4462
 GGGATTGTAG ACATGTGGG GCTATGACAG ACGTGGCCTG GGGTAGAAAG ATCTCAGGAA 4522
 AGCACCTTTC TCCTTTTCAG GGTGACCGTG CTCTTCACAC TCTCTGAGGC CTCAGTCCAT 4582
 GTCCTATATC AGTTTCTCTT TTGTGTGCTT TACCAAGTGG CCGGTGACTA CAGGCCACCC 4642
 CGATTCTCAC CACAAAGTTA GAAACCTCC ACTTTCTGTC CCTTGAACCA TATCAGAAAA 4702
 AGACCCATTT CCTGCTCTT TGGTAATCAC TTCTGTTTTT TCTTCTTCAT TACTGTGCTA 4762
 CCACCTCCAT CCCATGACAT TATTCTGTGA GTGTAAGAGG ACGGTGTTTT TTATCTTGGG 4822
 AGAATGTGG CAGCTGCTCT ACACACAACT TCACTCAAGG CTTTGTCTCC AGAGGCCAGC 4882

TAGGCTGTCA CAGGCAGGAA TCCCTTCCCA TCTGCTTTGT GAAGGGTCCC ATACAGGTGT 4942
 ATCTAGACTT CAAGGACAGG GTTGTCTCA CAGGATTGTC ACTTAGGAGA TGAAAGAATA 5002
 TTACCACATG AGGAGGAGGG GCAGTTGCAA CAGAACACTT TGGTCTTCCT ACACCAAGTC 5062
 TGTGAGGGCA TCCAAGACTG AATGAAAGCG CTTTCTTAT GCATACAATG TGAGCAAGAA 5122
 CAAGAAGTGT TTAAGGCACC TCTGTTCCCA GCCACTGAAG AGAGACGTCA GAAGATGTTA 5182
 GAATAGGTCA AAACCAAGGC TCTGGTGGAC TGAGGGAAGG TTTGTAGCTG CGTTTAGTGG 5242
 TATACATCTT TAGTCCCAGC ATAGGCAGGT GAATCTCGAG TTTGAAGCTA GCCTGGTCTA 5302
 AAAAGGAAGT TCCAAGACTG CCAGGGCCAC ACAGAGGAAA AAAAAAACC CTCTAGAAAA 5362
 AAAAAATGA AGACAGGTTT TCATGTATCG TAGAATGGCC TTTAAGTCAC TTTACCAAGG 5422
 ATGATCTTTG AACTCCTGAG TACAGACTGC GGGTGTGTGC TACCATGCTT TATGTGGCCC 5482
 TGGGTTCAAA CACAGCCCTT CATATGTATA TAGCCAAACA CTCTACAACI GAGCTAGATC 5542
 CTCCAGCCTA GGCTGTAAAT GTTTTTTGA GCTAGATTAG CTGCCTGCCA ACCTTAGAAC 5602
 TGCAAAGCCA TTCCTGACCT GTAAACCTCA GCTCTCCATC TCTATAAGAG GTATAGCCTG 5662
 GGCTAATACC GTCCAAGTTA CAACTCCTTG CTTCCTTTCT GTTCCTTCTA GCCTTGGTGA 5722
 CTTCCACCAG GAAGAGAATA CCCCCTCTCT ACCCCTGCTC CAAGACACTG TAGATGCTAG 5782
 TGTGGGAGTG TTCTCTGTAA CGCGACAGTT CCTTCTGTTG CAATAGCCCC CCTGCAACAC 5842
 TGCAATAATC CTTCAAGTGC TCCCCTGGGC TCAATCACT TCCTTATTTG ACAAAGTGGA 5902
 GGTGAGACTT GTATTCTTAA AATTGGAGGC TAGTTATTTT GTCAAATGCA TGTAATGAAC 5962
 AGCCCCGAAG GAATCCTCCA CACACAAGCC AGGGAACACC AACTGGAAAG GTACCCCGTC 6022
 CCAGGGAAGC CTGCTAGGGA GAGGTTCTGT AGAATCCGAG CCTAGCACCC CAAAGTCATG 6082
 CACCCAGTAT CCTCTTGAT GACTGTATAT GTCTATGTCT GGGATCCAGG GCAAATGTGA 6142
 ATTCCTTTT GATTTGGGAG ATTGTTACA GGAAGTAGTC CTCCCCTCTC ATGTCTCCT 6202
 ATTGATTGTT TACAATATTT GTACATCTAT GCAAATACT TGAATGGGCC ATGGTGCCTT 6262
 GTTTTTGTG GTTGTGTGA TTTTTTCTC CTGTTTGTA TTTAATTAAA ACAAATTGTC 6322
 ATGAGGAAAA AAAAAAAAAA AAA 6345

SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 920 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 4:

Met Pro Gly Arg Ala Gly Val Ala Arg Phe Cys Leu Leu Ala Leu Ala
Leu Gln Leu His Trp Pro Leu Ala Ala Cys Glu Pro Gly Trp Thr Thr
Arg Gly Ser Gln Glu Gly Ser Pro Pro Leu Gln His Glu Leu Ile Ile
Pro Gln Trp Arg Thr Ser Glu Ser Pro Gly Arg Gly Lys His Pro Leu
Arg Ala Glu Leu Arg Val Met Ala Glu Gly Arg Glu Leu Ile Leu Asp
Leu Glu Lys Asn Glu His Leu Phe Ala Pro Ala Tyr Thr Glu Thr Cys
Tyr Thr Ala Ser Gly Asn Pro Gln Thr Ser Thr Leu Lys Ser Glu Asp
His Cys Phe Tyr His Gly Thr Val Arg Asp Val Asp Glu Ser Ser Val
Thr Leu Ser Thr Cys Arg Gly Ile Arg Gly Leu Ile Ile Val Arg Ser
Asn Leu Ser Tyr Ile Ile Glu Pro Val Pro Asn Ser Asp Ser Gln His
Arg Ile Tyr Arg Ser Glu His Leu Thr Leu Pro Pro Gly Asn Cys Gly

Phe Glu His Ser Gly Pro Thr Ser Lys Asp Trp Ala Leu Gln Phe Thr
His Gln Thr Lys Lys Gln Pro Arg Arg Met Lys Arg Glu Asp Leu His
- 1 -
Ser Met Lys Tyr Val Glu Leu Tyr Leu Val Ala Asp Tyr Ala Glu Phe
Gln Lys Asn Arg His Asp Gln Asp Ala Thr Lys Arg Lys Leu Met Glu
Ile Ala Asn Tyr Val Asp Lys Phe Tyr Arg Ser Leu Asn Ile Arg Ile
Ala Leu Val Gly Leu Glu Val Trp Thr His Gly Asp Lys Cys Glu Val
Ser Glu Asn Pro Tyr Ser Thr Leu Trp Ser Phe Leu Ser Trp Arg Arg
Lys Leu Leu Ala Gln Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Ile Thr Gly
Arg Ser Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Leu Ala Pro Leu Met Ala Met
Cys Ser Val Tyr Gln Ser Gly Gly Val Ser Met Asp His Ser Glu Asn
Ala Ile Gly Val Ala Ser Thr Val Ala His Glu Ile Gly His Asn Phe
Gly Met Ser His Asp Ser Ala His Cys Cys Ser Ala Ser Ala Ala Asp
Gly Gly Cys Ile Met Ala Ala Ala Thr Gly His Pro Phe Pro Lys Val
Phe Ser Trp Cys Asn Arg Lys Glu Leu Asp Arg Tyr Leu Gln Thr Gly
Gly Gly Met Cys Leu Ser Asn Met Pro Asp Thr Arg Thr Leu Tyr Gly

Gly Arg Arg Cys Gly Asn Gly Tyr Leu Glu Asp Gly Glu Glu Cys Asp
Cys Gly Glu Glu Glu Glu Cys Lys Asn Pro Cys Cys Asn Ala Ser Asn
Cys Thr Leu Lys Glu Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys His
Gln Cys Lys Leu Val Ala Pro Gly Thr Gln Cys Arg Glu Gln Val Arg
Gln Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys Pro
Thr Asn Tyr Tyr Gln Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln Ala
Tyr Cys Tyr Asn Gly Met Cys Leu Thr Tyr Gln Glu Gln Cys Gln Gln
Leu Trp Gly Pro Gly Ala Arg Pro Ala Leu Asp Leu Cys Phe Glu Arg
Val Asn Ala Ala Gly Asp Thr Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Gly Leu Asn
Gly Gln Tyr Arg Lys Cys Ser Pro Arg Asp Ala Lys Cys Xaa Lys Ile
Gln Cys Gln Ser Thr Gln Ala Arg Pro Leu Glu Ser Asn Ala Val Ser
Ile Asp Thr Thr Ile Thr Leu Asn Gly Arg Arg Ile His Cys Arg Gly
Thr His Val Tyr Arg Gly Pro Glu Glu Glu Glu Gly Glu Gly Asp Met
Leu Asp Pro Gly Leu Val Met Thr Gly Thr Lys Cys Gly His Asn His

Ile Cys Phe Glu Gly Gln Cys Arg Asn Thr Ser Phe Phe Glu Thr Glu
Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn Gly His Gly Val Cys Asn Asn Asn Lys
Asn Cys His Cys Phe Pro Gly Trp Ser Pro Pro Phe Cys Asn Thr Pro
Gly Asp Gly Gly Ser Val Asp Ser Gly Pro Leu Pro Pro Lys Ser Val
Gly Pro Val Ile Ala Gly Val Phe Ser Ala Leu Phe Val Leu Ala Val
Leu Val Leu Leu Cys His Cys Tyr Arg Gln Ser His Lys Leu Gly Lys
Pro Ser Ala Leu Pro Phe Lys Leu Arg His Gln Phe Ser Cys Pro Phe
Arg Val Ser Gln Ser Gly Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr Phe Lys
Leu Gln Thr Pro Gln Gly Lys Arg Lys Val Thr Asn Thr Pro Glu Ser
Leu Arg Lys Pro Ser His Pro Pro Leu Arg Pro Pro Pro Asp Tyr Leu
Arg Val Glu Ser Pro Pro Ala Pro Leu Ser Ala His Leu Asn Arg Ala
Ala Gly Ser Ser Pro Glu Ala Gly Ala Arg Ile Glu Arg Lys Glu Ser
Ala Arg Arg Pro Pro Pro Ser Arg Pro Met Pro Pro Ala Pro Asn Cys
Leu Leu Ser Gln Asp Phe Ser Arg Pro Arg Pro Pro Gln Lys Ala Leu
Pro Ala Asn Pro Val Pro Gly Gln Arg Thr Gly Pro Arg Ser Gly Gly

Thr Ser Leu Leu Gln Pro Pro Thr Ser Gly Pro Gln Pro Pro Arg Pro

Pro Ala Val Pro Val Pro Lys Leu Pro Glu Tyr Arg Ser Gln Arg Val

Gly Ala Ile Ile Ser Ser Lys Ile

716

SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 3928 base pairs

(B) TYPE: nucleic acid

(C) STRANDEDNESS: not relevant

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JM109(pBSM1 γ)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 5:

GTTCGAAGGA TGAACGAAGC GGAGGCGGCG GCCGCCGCTT GAGCGGAACC TGCCGAAGCC 60

CTCGCT ATG GGG CCG CGC GCG CTC TCG CCC CTT GCC TCT CTG CGA CTA 108

Met Gly Pro Arg Ala Leu Ser Pro Leu Ala Ser Leu Arg Leu

AGG TGG CTG CTG GCG TGT GGC TTG CTG GGC CCA GTC CTC GAG GCC GGG 156

Arg Trp Leu Leu Ala Cys Gly Leu Leu Gly Pro Val Leu Glu Ala Gly

CGA CCA GAC TTG GAA CAG ACT GTC CAT CTT TCT TCT TAT GAA ATT ATT	204
Arg Pro Asp Leu Glu Gln Thr Val His Leu Ser Ser Tyr Glu Ile Ile	
ACT CCT TGG AGA TTA ACT AGA GAA AGA AGG GAA GCT CTG GCG CCC AGT	252
Thr Pro Trp Arg Leu Thr Arg Glu Arg Arg Glu Ala Leu Gly Pro Ser	
TCA CAG CAG ATC TCT TAC GTC ATC CAG GCC CAA GGA AAA CAG CAT ATT	300
Ser Gln Gln Ile Ser Tyr Val Ile Gln Ala Gln Gly Lys Gln His Ile	
ATT CAC TTG GAA AGA AAC ACA GAC CTT TTA CCT AAT GAT TTT GTA GTT	348
Ile His Leu Glu Arg Asn Thr Asp Leu Leu Pro Asn Asp Phe Val Val	
TAC ACC TAC GAC AAG GAA GGC TCC CTA CTC TCT GAC CAT CCC AAC GTA	396
Tyr Thr Tyr Asp Lys Glu Gly Ser Leu Leu Ser Asp His Pro Asn Val	
CAG AGC CAT TGT CAC TAT CGA GGC TAT GTG GAG GGA GTG CAG AAT TCC	444
Gln Ser His Cys His Tyr Arg Gly Tyr Val Glu Gly Val Gln Asn Ser	
GCG GTT GCT GTG AGC GCC TGC TTT GGA CTC AGA GGC TTG CTG CAT TTG	492
Ala Val Ala Val Ser Ala Cys Phe Gly Leu Arg Gly Leu Leu His Leu	
GAG AAT GCC AGT TTT GGA ATT GAA CCT CTG CAC AAC AGC TCA CAC TTT	540
Glu Asn Ala Ser Phe Gly Ile Glu Pro Leu His Asn Ser Ser His Phe	
GAG CAC ATA TTT TAC CCC ATG GAT GGC ATC CAC CAG GAG CCT CTG AGA	588
Glu His Ile Phe Tyr Pro Met Asp Gly Ile His Gln Glu Pro Leu Arg	
TGT CGA GTC TCT AAC AGG GAC ACA GAG AAG GAA GGC ACA CAG GCG GAT	636

Cys Gly Val Ser Asn Arg Asp Thr Glu Lys Glu Gly Thr Gln Gly Asp
 GAG GAG GAG CAT CCG AGT GTC ACT CAG CTG CTG CGC AGA AGA AGA GCT 684
 Glu Glu Glu His Pro Ser Val Thr Gln Leu Leu Arg Arg Arg Arg Ala
 GTT CTA CCA CAG ACC CGC TAT GTG GAG CTG TTC ATT GTT GTA GAC AAG 732
 Val Leu Pro Gln Thr Arg Tyr Val Glu Leu Phe Ile Val Val Asp Lys
 GAA AGG TAC GAC ATG ATG GGA CGG AAC CAG ACT GCT GTG AGA GAA GAG 780
 Glu Arg Tyr Asp Met Met Gly Arg Asn Gln Thr Ala Val Arg Glu Glu
 ATG ATT CGC TTA GCA AAC TAC CTG GAT AGC ATG TAC ATC ATG TTA AAC 828
 Met Ile Arg Leu Ala Asn Tyr Leu Asp Ser Met Tyr Ile Met Leu Asn
 ATT CGA ATT GTG CTG GTT GGA CTA GAA ATT TCG ACA GAC AGA AAT CCT 876
 Ile Arg Ile Val Leu Val Gly Leu Glu Ile Trp Thr Asp Arg Asn Pro
 ATC AAT ATA ATT GGA GGA GCT GGA GAT GTG CTG GGC AAC TTT GTT CAG 924
 Ile Asn Ile Ile Gly Gly Ala Gly Asp Val Leu Gly Asn Phe Val Gln
 TGG CGG GAA AAG TTC CTT ATA ACT CGT CGG AGA CAC GAC AGT CCA CAG 972
 Trp Arg Glu Lys Phe Leu Ile Thr Arg Arg Arg His Asp Ser Ala Gln
 TTG GTT TTG AAG AAA GGC TTT GGT GGA ACT GCA GGA ATG GCG TTT GTA 1020
 Leu Val Leu Lys Lys Gly Phe Gly Gly Thr Ala Gly Met Ala Phe Val
 GGA ACA GTA TGT TCA AGG AGC CAC GCA GGT GGG ATC AAT GTG TTT GCG 1068
 Gly Thr Val Cys Ser Arg Ser His Ala Gly Gly Ile Asn Val Phe Gly

CAA ATC ACT GTG GAG ACA TTT GCA TCC ATT GTT GCT CAT GAA TTG GGG 1116
 Gln Ile Thr Val Glu Thr Phe Ala Ser Ile Val Ala His Glu Leu Gly

CAT AAC CTT GGA ATG AAT CAT GAT GAT GGG ACA GAG TGT TTC TGT GGA 1164
 His Asn Leu Gly Met Asn His Asp Asp Gly Arg Glu Cys Phe Cys Gly

GCA AAG AGC TGT ATC ATG AAT TCA GGA GCA TCC GGG TCC AGA AAC TTT 1212
 Ala Lys Ser Cys Ile Met Asn Ser Gly Ala Ser Gly Ser Arg Asn Phe

AGC AGT TGC AGT GCG GAG GAC TTT GAG AAG TTA ACG TTG AAT AAG GGA 1260
 Ser Ser Cys Ser Ala Glu Asp Phe Glu Lys Leu Thr Leu Asn Lys Gly

GGA AGC TGC CTG CTT AAC ATC CCG AAG CCT GAC GAA GCC TAC ACC GCG 1308
 Gly Ser Cys Leu Leu Asn Ile Pro Lys Pro Asp Glu Ala Tyr Ser Ala

CCC TCC TGT GGT AAT AAG CTG GTG GAC CCT GGA GAG GAG TGT GAC TCC 1356
 Pro Ser Cys Gly Asn Lys Leu Val Asp Pro Gly Glu Glu Cys Asp Cys

GGC ACA GCG AAG GAG TGT GAG GTG GAC CCA TGC TGT GAA GGA AGC ACT 1404
 Gly Thr Ala Lys Glu Cys Glu Val Asp Pro Cys Cys Glu Gly Ser Thr

TGT AAG CTC AAG TCA TTT GCT GAG TGT GCA TAT GGC GAC TGT TGT AAA 1452
 Cys Lys Leu Lys Ser Phe Ala Glu Cys Ala Tyr Gly Asp Cys Cys Lys

GAT TGC CAG TTC CTT CCA GGA GGC TCC ATG TGC AGA GGG AAG ACC ACT 1500
 Asp Cys Gln Phe Leu Pro Gly Gly Ser Met Cys Arg Gly Lys Thr Ser

GAG TGT GAT GTT CCT GAG TAC TGC AAC GGT TCC TCT CAG TTC TGC CCG 1548
 Glu Cys Asp Val Pro Glu Tyr Cys Asn Gly Ser Ser Gln Phe Cys Pro

CCA GAT GTC TTC ATT CAG AAT GGA TAT CCT TGC CAG AAC AGC AAA GCC	1596
Pro Asp Val Phe Ile Gln Asn Gly Tyr Pro Cys Gln Asn Ser Lys Ala	
TAC TGC TAC AAT GGC ATG TGC CAA TAT TAT GAC GCG CAG TGT CAG GTC	1644
Tyr Cys Tyr Asn Gly Met Cys Gln Tyr Tyr Asp Ala Gln Cys Gln Val	
ATC TTT GGT TCA AAG GCT AAG GCT GCC CCA AGA GAT TGC TTC ATT GAA	1692
Ile Phe Gly Ser Lys Ala Lys Ala Ala Pro Arg Asp Cys Phe Ile Glu	
GTC AAT TCT AAA GGT GAC AGA TTT GGC AAC TGT GGT TTC TCC GGC AGT	1740
Val Asn Ser Lys Gly Asp Arg Phe Gly Asn Cys Gly Phe Ser Gly Ser	
GAG TAC AAG AAG TGT GCC ACT GGG AAC GCG CTG TGT GGA AAG CTT CAA	1788
Glu Tyr Lys Lys Cys Ala Thr Gly Asn Ala Leu Cys Gly Lys Leu Gln	
TGC GAG AAT GTA CAG GAC ATG CCG GTG TTT GGA ATA GTA CCA GCT ATC	1836
Cys Glu Asn Val Gln Asp Met Pro Val Phe Gly Ile Val Pro Ala Ile	
ATT CAG ACA CCC AGT CGA GGC ACC AAA TGC TGG GGT GTG GAT TTC CAG	1884
Ile Gln Thr Pro Ser Arg Gly Thr Lys Cys Trp Gly Val Asp Phe Gln	
CTT GGT TCC GAC GTT CCA GAC CCA GGG ATG GTG AAT GAA GGC ACC AAA	1932
Leu Gly Ser Asp Val Pro Asp Pro Gly Met Val Asn Glu Gly Thr Lys	
TGT GAT GCT GGC AAG ATT TGC AGG AAT TTT CAG TGT GTA AAT GCT TCT	1980
Cys Asp Ala Gly Lys Ile Cys Arg Asn Phe Gln Cys Val Asn Ala Ser	
GTC CTG AAT TAT GAC TGT GAC ATT CAG GGA AAA TGT CAT GGC CAT GGC	2028

Val Leu Asn Tyr Asp Cys Asp Ile Gln Gly Lys Cys His Gly His Gly

GTA TGT AAC AGC AAT AAG AAT TGT CAC TGT GAA GAT GGC TGG GCT CCC 2076
Val Cys Asn Ser Asn Lys Asn Cys His Cys Glu Asp Gly Trp Ala Pro

CCA CAC TGT GAC ACC AAA GGA TAT GGA CGA ACC GTG GAC ACC GGG CCG 2124
Pro His Cys Asp Thr Lys Gly Tyr Gly Gly Ser Val Asp Ser Gly Pro

ACG TAT AAT GCA AAG AGC ACA GCA CTG AGG GAC GGG CTT CTG GTC TTC 2172
Thr Tyr Asn Ala Lys Ser Thr Ala Leu Arg Asp Gly Leu Leu Val Phe

TTC TTC CTA ATC GTC CCC CTT GTT GCG GCT GCC ATT TTC CTC TTT ATC 2220
Phe Phe Leu Ile Val Pro Leu Val Ala Ala Ala Ile Phe Leu Phe Ile

AAG AGA GAT GAA CTA CCG AAA ACC TTC AGG AAG AAG AGA TCA CAA ATG 2268
Lys Arg Asp Glu Leu Arg Lys Thr Phe Arg Lys Lys Arg Ser Gln Met

TCA GAT GGC AGA AAT CAA GCA AAC GTC TCT AGA CAG CCA GCA GAT CCT 2316
Ser Asp Gly Arg Asn Gln Ala Asn Val Ser Arg Gln Pro Gly Asp Pro

AGT ATC TCC AGA CCA CCA GGG GGC CCA AAT GTC TCC AGA CCA CCA GGG 2364
Ser Ile Ser Arg Pro Pro Gly Gly Pro Asn Val Ser Arg Pro Pro Gly

GGC CCA GGT GTC TCC AGA CCA CCA GGG GGC CCA GGT GTC TCC AGA CCA 2412
Gly Pro Gly Val Ser Arg Pro Pro Gly Gly Pro Gly Val Ser Arg Pro

CCA GGG GGC CCA GGT GTC TCC AGA CCG CCA CCT GGG CAT GGA AAC AGA 2460
Pro Gly Gly Pro Gly Val Ser Arg Pro Pro Pro Gly His Gly Asn Arg

TTC CCA GTA CCA ACC TAC GCC GCC AAG CAG CCT GCG CAG TTC CCG TCA 2508
 Phe Pro Val Pro Thr Tyr Ala Ala Lys Gln Pro Ala Gln Phe Pro Ser

AGG CCA CCT CCA CCA CAA CCG AAA ATA TCT TCT CAG GGA AAC TTG ATT 2556
 Arg Pro Pro Pro Pro Gln Pro Lys Ile Ser Ser Gln Gly Asn Leu Ile

CCG GCT CGG CCC GCT CCT GCA CCT CCT TTA TAT AGC TCC CTC ACC 2601
 Pro Ala Arg Pro Ala Pro Ala Pro Pro Leu Tyr Ser Ser Leu Thr

TGATAGTAGA ATATTAGAAT CTTATTTTTT AAATGCTTC AGCGAACTGA GCAAATGTTI 2661
 GTTGTTTTT TTTTCCTGAT GTTTCTTGA AAAGCCTTTC TCITCCAACC ATGAATGAAC 2721
 ACAAACCACC ACAAACAAG CTTTATTAAC ACAGGAGCCT AGTGGGGATT GCGAAACACA 2781
 GGAATGTGCA GCGCTCCGG GGGGTGAAA GTGAACGTTT CCATCGTAG AATGTTTTCT 2841
 CTGCCCATTG GTGGATTTAA TGCCTTGAC GTGGATTAAG TTATTCTGAG CATGTTACTG 2901
 TAATGATTCT CAAATTAAGT GTATTAGTGT AAGCTTTGTC ACTATGCGCT AAACGTAATC 2961
 CTGACTTTTT GACCCAGTT ACCATTAATA GTTCTGGTT GACCATTTGA ACATGTATTA 3021
 ACTTAGGAAG ACTAATTGCC AATAACGTCT GCATTTTCAT CTTCATGGA TTAACAGCCA 3081
 TTTATATGGA CTTATGTCTC TTAATGCACA AAGAAGCAGA TATCTCGAAG GAGCTTACAC 3141
 AAGAACCACA ATTACTAGAT CATGATATAC TTGGAAAGTG TGAATATGG TGTGTAATCA 3201
 GTTATTGGCT TCCATTTTAA TGATCTTCA ACTATAACAA TTATGATAGA AATCGATTIA 3261
 ACACAATCAG TTATGGGCTT CCATTTTCAA ATATCTTTC AAGTGTAAATG ACTATGACAG 3321
 GAACTGATTC AACTCTCAAT TTTCTTTATG CATCATGGTA AAGCATTGCA GCAGTGTGTI 3381
 TTTGTTTGA GTGCACACTC TATGGTACGA GGTGTTAGT ATACCCAAGC AGATAGGTGT 3441
 CGATCCAACA GGAGCAGGGA GAATACTTCC AACAGTTGAG GTGTTACCAA ACCACTTGAG 3501
 AATTCATGAG CACTTAACT CTAACTCTG AATTCAAAG CTGATGTGA AGTCCTCTAG 3561
 AATGTTTACA TTTACTAAGG TGTGCTGGT CCTGTCTCTT TTGACTAATA TTTTCGTA 3621
 CATTAGGCTG GAGAAAGGAA GGAAGCAGTG GTTCCCTTAG ATAACACAG AATTATACTG 3681
 GTCTCTGGGA TTAATCTCTC AGCTGTATTA AAATGAATTT GTACTTTGAA AGGAATGATA 3741
 TTGACACTAA AATTTTAAAC ATTTAAATTT TTTCATAATC TTTCATAAAG AAGTTTAATA 3801

ATAGGTATAT TAACTGAATT TCATTAGTTT TTAAAAATAA TATTGTTTGT GTATATATAC 3861
 ATATTAAAAT AAAAACATTT ACAACAAATA AATACTTGA AATTCTAAAA AAAAAAAAAA 3921
 AAAAAAA 3928

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 845 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 6:

Met Gly Pro Arg Ala Leu Ser Pro Leu Ala Ser Leu Arg Leu Arg Trp
 Leu Leu Ala Cys Gly Leu Leu Gly Pro Val Leu Glu Ala Gly Arg Pro
 Asp Leu Glu Gln Thr Val His Leu Ser Ser Tyr Glu Ile Ile Thr Pro
 Trp Arg Leu Thr Arg Glu Arg Arg Glu Ala Leu Gly Pro Ser Ser Gln
 Gln Ile Ser Tyr Val Ile Gln Ala Gln Gly Lys Gln His Ile Ile His
 Leu Glu Arg Asn Thr Asp Leu Leu Pro Asn Asp Phe Val Val Tyr Thr
 Tyr Asp Lys Glu Gly Ser Leu Leu Ser Asp His Pro Asn Val Gln Ser
 His Cys His Tyr Arg Gly Tyr Val Glu Gly Val Gln Asn Ser Ala Val

Ala Val Ser Ala Cys Phe Gly Leu Arg Gly Leu Leu His Leu Glu Asn

Ala Ser Phe Gly Ile Glu Pro Leu His Asn Ser Ser His Phe Glu His

Ile Phe Tyr Pro Met Asp Gly Ile His Gln Glu Pro Leu Arg Cys Gly

Val Ser Asn Arg Asp Thr Glu Lys Glu Gly Thr Gln Gly Asp Glu Glu

Glu His Pro Ser Val Thr Gln Leu Leu Arg Arg Arg Arg Ala Val Leu

-205 1

Pro Gln Thr Arg Tyr Val Glu Leu Phe Ile Val Val Asp Lys Glu Arg

Tyr Asp Met Met Gly Arg Asn Gln Thr Ala Val Arg Glu Glu Met Ile

Arg Leu Ala Asn Tyr Leu Asp Ser Met Tyr Ile Met Leu Asn Ile Arg

Ile Val Leu Val Gly Leu Glu Ile Trp Thr Asp Arg Asn Pro Ile Asn

Ile Ile Gly Gly Ala Gly Asp Val Leu Gly Asn Phe Val Gln Trp Arg

Glu Lys Phe Leu Ile Thr Arg Arg Arg His Asp Ser Ala Gln Leu Val

Leu Lys Lys Gly Phe Gly Gly Thr Ala Gly Met Ala Phe Val Gly Thr

Val Cys Ser Arg Ser His Ala Gly Gly Ile Asn Val Phe Gly Gln Ile

Thr Val Glu Thr Phe Ala Ser Ile Val Ala His Glu Leu Gly His Asn

Leu Gly Met Asn His Asp Asp Gly Arg Glu Cys Phe Cys Gly Ala Lys
Ser Cys Ile Met Asn Ser Gly Ala Ser Gly Ser Arg Asn Phe Ser Ser
Cys Ser Ala Glu Asp Phe Glu Lys Leu Thr Leu Asn Lys Gly Gly Ser
Cys Leu Leu Asn Ile Pro Lys Pro Asp Glu Ala Tyr Ser Ala Pro Ser
Cys Gly Asn Lys Leu Val Asp Pro Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Thr
Ala Lys Glu Cys Glu Val Asp Pro Cys Cys Glu Gly Ser Thr Cys Lys
Leu Lys Ser Phe Ala Glu Cys Ala Tyr Gly Asp Cys Cys Lys Asp Cys
Gln Phe Leu Pro Gly Gly Ser Met Cys Arg Gly Lys Thr Ser Glu Cys
Asp Val Pro Glu Tyr Cys Asn Gly Ser Ser Gln Phe Cys Pro Pro Asp
Val Phe Ile Gln Asn Gly Tyr Pro Cys Gln Asn Ser Lys Ala Tyr Cys
Tyr Asn Gly Met Cys Gln Tyr Tyr Asp Ala Gln Cys Gln Val Ile Phe
Gly Ser Lys Ala Lys Ala Ala Pro Arg Asp Cys Phe Ile Glu Val Asn
Ser Lys Gly Asp Arg Phe Gly Asn Cys Gly Phe Ser Gly Ser Glu Tyr
Lys Lys Cys Ala Thr Gly Asn Ala Leu Cys Gly Lys Leu Gln Cys Glu
Asn Val Gln Asp Met Pro Val Phe Gly Ile Val Pro Ala Ile Ile Gln

Thr Pro Ser Arg Gly Thr Lys Cys Trp Gly Val Asp Phe Gln Leu Gly

Ser Asp Val Pro Asp Pro Gly Met Val Asn Glu Gly Thr Lys Cys Asp

Ala Gly Lys Ile Cys Arg Asn Phe Gln Cys Val Asn Ala Ser Val Leu

Asn Tyr Asp Cys Asp Ile Gln Gly Lys Cys His Gly His Gly Val Cys

Asn Ser Asn Lys Asn Cys His Cys Glu Asp Gly Trp Ala Pro Pro His

Cys Asp Thr Lys Gly Tyr Gly Gly Ser Val Asp Ser Gly Pro Thr Tyr

Asn Ala Lys Ser Thr Ala Leu Arg Asp Gly Leu Leu Val Phe Phe Phe

Leu Ile Val Pro Leu Val Ala Ala Ala Ile Phe Leu Phe Ile Lys Arg

Asp Glu Leu Arg Lys Thr Phe Arg Lys Lys Arg Ser Gln Met Ser Asp

Gly Arg Asn Gln Ala Asn Val Ser Arg Gln Pro Gly Asp Pro Ser Ile

Ser Arg Pro Pro Gly Gly Pro Asn Val Ser Arg Pro Pro Gly Gly Pro

Gly Val Ser Arg Pro Pro Gly Gly Pro Gly Val Ser Arg Pro Pro Gly

Gly Pro Gly Val Ser Arg Pro Pro Pro Gly His Gly Asn Arg Phe Pro

Val Pro Thr Tyr Ala Ala Lys Gln Pro Ala Gln Phe Pro Ser Arg Pro

Pro Pro Pro Gln Pro Lys Ile Ser Ser Gln Gly Asn Leu Ile Pro Ala

Arg Pro Ala Pro Ala Pro Pro Leu Tyr Ser Ser Leu Thr

640

SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 321 base pairs

(B) TYPE: nucleic acid

(C) STRANDEDNESS: not relevant

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pBSHuMa 300)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 7:

AAG CCT CCA GGA ACA GCG TGC AGG GAC TCC AGC AAC TCC TGT GAC CTC 48
Lys Pro Ala Gly Thr Ala Cys Arg Asp Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu

CCA GAG TTC TGC ACA GGG GCC AGC CCT CAC TGC CCA GCC AAC GTG TAC 96
Pro Glu Phe Cys Thr Gly Ala Ser Pro His Cys Pro Ala Asn Val Tyr

CTG CAC GAT GGG CAC TCA TGT CAG GAT GTG GAC GGC TAC TCC TAN AAT 144
Leu His Asp Gly His Ser Cys Gln Asp Val Asp Gly Tyr Cys Xaa Asn

GGC ATC TGC CAG ACT CAC GAG CAG CAG TGT GTC ACG CTC TGG GCA CCA 192
 Gly Ile Cys Gln Thr His Glu Gln Gln Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro

 GGT GCT AAA CCT GCC CCT GGG ATC TGC TTT GAG AGA GTC AAT TCT GCA 240
 Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala

 GGT GAA CCT TAT GCC AAC TGT GGC AAA GTC TCG AAG AGT TCC TTT GCC 288
 Gly Glu Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala

 AAA TGC GAG ATG AGA GAT GCT AAA TGC GCC AAG 321
 Lys Cys Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys

SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 107 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 8:

Lys Pro Ala Gly Thr Ala Cys Arg Asp Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu
 1 5 10 15
 Pro Glu Phe Cys Thr Gly Ala Ser Pro His Cys Pro Ala Asn Val Tyr
 20 25 30
 Leu His Asp Gly His Ser Cys Gln Asp Val Asp Gly Tyr Cys Xaa Asn
 35 40 45
 Gly Ile Cys Gln Thr His Glu Gln Gln Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro

50 55 60
 Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala
 65 70 75 80
 Gly Glu Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala
 85 90 95
 Lys Cys Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys
 100 105

SEQ ID NO: 9:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 967 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pBShuMy G238)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 9:

GCA AAG AGC TGC ATC ATG AAT TCA GGA GCA TCG GGT TCC AGA AAC TTT 48
 Ala Lys Ser Cys Ile Met Asn Ser Gly Ala Ser Gly Ser Arg Asn Phe

 AGC AGT TGC AGT GCA GAG GAC TTT GAG AAG TTA ACT TTA AAT AAA GGA 96
 Ser Ser Cys Ser Ala Glu Asp Phe Glu Lys Leu Thr Leu Asn Lys Gly

 GGA AAC TGC CTT CTT AAT ATT CCA AAG CCT GAT GAA GCC TAT AGT GCT 144

Gly Asn Cys Leu Leu Asn Ile Pro Lys Pro Asp Glu Ala Tyr Ser Ala

CCC TCC TGT GGT AAT AAG TTG GTG GAC GCT GCG GAA GAG TGT GAC TGT 192
Pro Ser Cys Gly Asn Lys Leu Val Asp Ala Gly Glu Glu Cys Asp Cys

GGT ACT CCA AAG GAA TGT GAA TTG GAC CCT TGC TGC GAA GGA AGT ACC 240
Gly Thr Pro Lys Glu Cys Glu Leu Asp Pro Cys Cys Glu Gly Ser Thr

TGT AAG CTT AAA TCA TTT GCT GAG TGT CCA TAT GGT GAC TGT TGT AAA 288
Cys Lys Leu Lys Ser Phe Ala Glu Cys Ala Tyr Gly Asp Cys Cys Lys

GAC TGT CGG TTC CTT CCA GGA GGT ACT TTA TGC CGA GGA AAA ACC AGT 336
Asp Cys Arg Phe Leu Pro Gly Gly Thr Leu Cys Arg Gly Lys Thr Ser

GAG TGT GAT GTT CCA GAG TAC TGC AAT GGT TCT TCT CAG TTC TGT CAG 384
Glu Cys Asp Val Pro Glu Tyr Cys Asn Gly Ser Ser Gln Phe Cys Gln

CCA GAT GTT TTT ATT CAG AAT GGA TAT CCT TGC CAG AAT AAC AAA GCC 432
Pro Asp Val Phe Ile Gln Asn Gly Tyr Pro Cys Gln Asn Asn Lys Ala

TAT TGC TAC AAC GGC ATG TGC CAG TAT TAT GAT GCT CAA TGT CAA GTC 480
Tyr Cys Tyr Asn Gly Met Cys Gln Tyr Tyr Asp Ala Gln Cys Gln Val

ATC TTT GGC TCA AAA GCC AAG GCT GCC CCC AAA GAT TGT TTC ATT GAA 528
Ile Phe Gly Ser Lys Ala Lys Ala Ala Pro Lys Asp Cys Phe Ile Glu

GTG AAT TCT AAA GGT GAC AGA TTT GGC AAT TGT GGT TTC TCT GGC AAT 576
Val Asn Ser Lys Gly Asp Arg Phe Gly Asn Cys Gly Phe Ser Gly Asn

GAA TAC AAG AAG TGT GCC ACT GGG AAT GCT TTG TGT GGA AAG CTT CAG	624
Glu Tyr Lys Lys Cys Ala Thr Gly Asn Ala Leu Cys Gly Lys Leu Gln	
TGT GAG AAT GTA CAA GAG ATA CCT GTA TTT GGA ATT GTG CCT GCT ATT	672
Cys Glu Asn Val Gln Glu Ile Pro Val Phe Gly Ile Val Pro Ala Ile	
ATT CAA ACG CCT AGT CGA GGC ACC AAA TGT TCG GGT GTG GAT TTC CAG	720
Ile Gln Thr Pro Ser Arg Gly Thr Lys Cys Trp Gly Val Asp Phe Gln	
CTA GGA TCA GAT GTT CCA GAT CCT GCG ATG GTT AAC GAA GGC ACA AAA	768
Leu Gly Ser Asp Val Pro Asp Pro Gly Met Val Asn Glu Gly Thr Lys	
TGT GGT GCT GGA AAG ATC TGT AGA AAC TTC CAG TGT GTA GAT GCT TCT	816
Cys Gly Ala Gly Lys Ile Cys Arg Asn Phe Gln Cys Val Asp Ala Ser	
GTT CTG AAT TAT CAC TGT GAT GTT CAG AAA AAG TGT CAT GGA CAT GGG	864
Val Leu Asn Tyr Asp Cys Asp Val Gln Lys Lys Cys His Gly His Gly	
GTA TGT AAT AGC AAT AAG AAT TGT CAC TGT GAA AAT GGC TCG CTC CCC	912
Val Cys Asn Ser Asn Lys Asn Cys His Cys Glu Asn Gly Trp Leu Pro	
CAA ATT GTG AGA CTA AAG GAT ACG AGA TCA AGC TTA TCG ATA CCG TCG	960
Gln Ile Val Arg Leu Lys Asp Thr Arg Ser Ser Leu Ser Ile Pro Ser	
ACC TCG A	967
Thr Ser	

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 322 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 10:

Ala	Lys	Ser	Cys	Ile	Met	Asn	Ser	Gly	Ala	Ser	Gly	Ser	Arg	Asn	Phe	1	5	10	15
Ser	Ser	Cys	Ser	Ala	Glu	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Leu	Asn	Lys	Gly	20	25	30	
Gly	Asn	Cys	Leu	Leu	Asn	Ile	Pro	Lys	Pro	Asp	Glu	Ala	Tyr	Ser	Ala	35	40	45	
Pro	Ser	Cys	Gly	Asn	Lys	Leu	Val	Asp	Ala	Gly	Glu	Glu	Cys	Asp	Cys	50	55	60	
Gly	Thr	Pro	Lys	Glu	Cys	Glu	Leu	Asp	Pro	Cys	Cys	Glu	Gly	Ser	Thr	65	70	75	80
Cys	Lys	Leu	Lys	Ser	Phe	Ala	Glu	Cys	Ala	Tyr	Gly	Asp	Cys	Cys	Lys	85	90	95	
Asp	Cys	Arg	Phe	Leu	Pro	Gly	Gly	Thr	Leu	Cys	Arg	Gly	Lys	Thr	Ser	100	105	110	
Glu	Cys	Asp	Val	Pro	Glu	Tyr	Cys	Asn	Gly	Ser	Ser	Gln	Phe	Cys	Gln	115	120	125	
Pro	Asp	Val	Phe	Ile	Gln	Asn	Gly	Tyr	Pro	Cys	Gln	Asn	Asn	Lys	Ala	130	135	140	
Tyr	Cys	Tyr	Asn	Gly	Met	Cys	Gln	Tyr	Tyr	Asp	Ala	Gln	Cys	Gln	Val	145	150	155	160

```

Ile Phe Gly Ser Lys Ala Lys Ala Ala Pro Lys Asp Cys Phe Ile Gln
      165              170              175
Val Asn Ser Lys Gly Asp Arg Phe Gly Asn Cys Gly Phe Ser Gly Asn
      180              185              190
Glu Tyr Lys Lys Cys Ala Thr Gly Asn Ala Leu Cys Gly Lys Leu Gln
      195              200              205
Cys Glu Asn Val Gln Glu Ile Pro Val Phe Gly Ile Val Pro Ala Ile
      210              215              220
Ile Gln Thr Pro Ser Arg Gly Thr Lys Cys Trp Gly Val Asp Phe Gln
      225              230              235              240
Leu Gly Ser Asp Val Pro Asp Pro Gly Met Val Asn Glu Gly Thr Lys
      245              250              255
Cys Gly Ala Gly Lys Ile Cys Arg Asn Phe Gln Cys Val Asp Ala Ser
      260              265              270
Val Leu Asn Tyr Asp Cys Asp Val Gln Lys Lys Cys His Gly His Gly
      275              280              285
Val Cys Asn Ser Asn Lys Asn Cys His Cys Glu Asn Gly Trp Leu Pro
      290              295              300
Gln Ile Val Arg Leu Lys Asp Thr Arg Ser Ser Leu Ser Ile Pro Ser
      305              310              315              320
Thr Ser

```

SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 2848 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JM109(pMel a -25C)

JM109(pMel a -26N)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 11:

GGG GAC CTC TGG ATC CCA GTG AAG AGC TTC GAC TCC AAG AAT CAT CCA	48
Gly Asp Leu Trp Ile Pro Val Lys Ser Phe Asp Ser Lys Asn His Pro	
GAA GTG CTG AAT ATT CGA CTA CAA CGG GAA AGC AAA GAA CTG ATC ATA	96
Glu Val Leu Asn Ile Arg Leu Gln Arg Glu Ser Lys Glu Leu Ile Ile	
AAT CTG GAA AGA AAT GAA GGT CTC ATT GCC AGC AGT TTC ACG GAA ACC	144
Asn Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Ser Ser Phe Thr Glu Thr	
CAC TAT CTG CAA GAC GGT ACT GAT GTC TCC CTC GCT CGA AAT TAC ACG	192
His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Ala Arg Asn Tyr Thr	
GGT CAC TGT TAC TAC CAT GGA CAT GTA CCG GGA TAT TCT GAT TCA GCA	240
Gly His Cys Tyr Tyr His Gly His Val Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Ala	
GTC AGT CTC AGC ACG TGT TCT GGT CTC AGG GGA CTT ATT GGG TTT GAA	288
Val Ser Leu Ser Thr Cys Ser Gly Leu Arg Gly Leu Ile Gly Phe Glu	
AAT GAA AGC TAT GTC TTA GAA CCA ATG AAA AGT GCA ACC AAC AGA TAC	336
Asn Glu Ser Tyr Val Leu Glu Pro Met Lys Ser Ala Thr Asn Arg Tyr	

AAA CTC TTC CCA CCG AAG AAG CTG AAA ACC GTC CCG CGA TCA TGT GGA	384
Lys Leu Phe Pro Ala Lys Lys Leu Lys Ser Val Arg Gly Ser Cys Gly	
TCA CAT CAC AAC ACA CCA AAC CTC GCT GCA AAG AAT GTG TTT CCA CCA	432
Ser His His Asn Thr Pro Asn Leu Ala Ala Lys Asn Val Phe Pro Pro	
CCC TCT CAG ACA TGG GCA AGA AGG CAT AAA AGA GAG ACC CTC AAG GCA	480
Pro Ser Gln Thr Trp Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu Lys Ala	
ACT AAG TAT GTG GAG CTG GTG ATC GTG GCA GAC AAC CGA GAG TTT CAG	528
Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg Glu Phe Gln	
AGG CAA GGA AAA GAT CTG GAA AAA GTT AAG CAG CGA TTA ATA GAG ATT	576
Arg Gln Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg Leu Ile Glu Ile	
GCT AAT CAC GTT GAC AAG TTT TAC AGA CCA CTG AAC ATT CCG ATC GTG	624
Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn Ile Arg Ile Val	
TTG GTA GGC GTG GAA GTG TGG AAT GAC ATG GAC AAA TGC TCT GTA AGT	672
Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Met Asp Lys Cys Ser Val Ser	
CAG GAC CCA TTC ACC AGC CTC CAT GAA TTT CTG GAC TGG AGG AAG ATG	720
Gln Asp Pro Phe Thr Ser Leu His Glu Phe Leu Asp Trp Arg Lys Met	
AAG CTT CTA CCT CGC AAA TCC CAT GAC AAT GCG CAG CTT GTC AGT GGG	768
Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Val Ser Gly	
GTT TAT TTC CAA GGG ACC ACC ATC GGC ATG GCC CCA ATC ATG ACC ATG	816

Val Tyr Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro Ile Met Ser Met

TGC ACG GCA GAC CAG TCT GGG GGA ATT GTC ATG GAC CAT TCA GAC AAT 864
Cys Thr Ala Asp Gln Ser Gly Gly Ile Val Met Asp His Ser Asp Asn

CCC CTT GGT GCA GCC GTG ACC CTG GCA CAT GAG CTG GGC CAC AAT TTC 912
Pro Leu Gly Ala Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His Asn Phe

GGG ATG AAT CAT GAC ACA CTG GAC AGG GGC TGT ACC TGT CAA ATG GCG 960
Gly Met Asn His Asp Thr Leu Asp Arg Gly Cys Ser Cys Gln Met Ala

GTT GAG AAA GGA GGC TGC ATC ATG AAC GCT TCC ACC GGG TAC CCA TTT 1008
Val Glu Lys Gly Gly Cys Ile Met Asn Ala Ser Thr Gly Tyr Pro Phe

CCC ATG GTG TTC AGC AGT TGC AGC AGG AAG GAC TTG GAG ACC AGC CTG 1056
Pro Met Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Thr Ser Leu

GAG AAA GGA ATG GGG GTG TGC CTG TTT AAC CTG CCG GAA GTC AGG GAG 1104
Glu Lys Gly Met Gly Val Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val Arg Glu

TCT TTC GGG GGC CAG AAG TGT GGG AAC AGA TTT GTG GAA GAA GGA GAG 1152
Ser Phe Gly Gly Gln Lys Cys Gly Asn Arg Phe Val Glu Glu Gly Glu

GAG TGT GAC TGT GGG GAG CCA GAG GAA TGT ATG AAT CGC TGC TGC AAT 1200
Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Met Asn Arg Cys Cys Asn

GCC ACC ACC TGT ACC CTG AAG CCG GAC GCT GTG TGC GCA CAT GGG CTG 1248
Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala His Gly Leu

TGC TGT GAA GAC TGC CAG CTG AAG CCT GCA GGA ACA GCG TCC AGG GAC	1296
Cys Cys Glu Asp Cys Gln Leu Lys Pro Ala Gly Thr Ala Cys Arg Asp	
TCC AGC AAC TCC TGT GAC CTC CCA GAG TTC TGC ACA GGG GCC AGC CCT	1344
Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Ala Ser Pro	
CAC TCC CCA GCC AAC GTG TAC CTG CAC GAT GGG CAC TCA TGT CAG GAT	1392
His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His Ser Cys Gln Asp	
GTG GAC GGC TAC TGC TAC AAT GGC ATC TGC CAG ACT CAC GAG CAG CAG	1440
Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Gln Thr His Glu Gln Gln	
TGT GTC ACG CTC TGG GGA CCA GGT GCT AAA CCT GCC CCT GCG ATC TGC	1488
Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys	
TTT GAG AGA GTC AAT TCT GCA CGT GAT CCT TAT GGC AAC TGT GGC AAA	1536
Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys	
GTC TCG AAG AGT TCC TTT GCC AAA TGC GAG ATG AGA GAT CCT AAA TGT	1584
Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys	
GGA AAA ATC CAG TGT CAA GGA GGT GCC AGC CCG CCA GTC ATT GGT ACC	1632
Gly Lys Ile Gln Cys Gln Gly Gly Ala Ser Arg Pro Val Ile Gly Thr	
AAT GCC GTT TCC ATA GAA ACA AAC ATC CCC CTG CAG CAA GGA GGC CCG	1680
Asn Ala Val Ser Ile Glu Thr Asn Ile Pro Leu Gln Gln Gly Gly Arg	
ATT CTG TGC CCG GGG ACC CAC GTG TAC TTG GGC GAT GAC ATG CCG GAC	1728
Ile Leu Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Leu Gly Asp Asp Met Pro Asp	

CCA GGG CTT GTG CTT GCA GGC ACA AAG TGT GCA GAT GGA AAA ATC TGC 1776
 Pro Gly Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys

CTG AAT CGT CAA TGT CAA AAT ATT AGT GTC TTT GGG GTT CAC GAG TGT 1824
 Leu Asn Arg Gln Cys Gln Asn Ile Ser Val Phe Gly Val His Glu Cys

GCA ATG CAG TGC CAC GGC AGA GGG GTG TGC AAC AAC AGG AAG AAC TGC 1872
 Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys

CAC TGC GAG GCC CAC TGG GCA CCT CCC TTC TGT GAC AAG TTT GGC TTT 1920
 His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe

GGA GGA AGC ACA GAC AGC GGC CCC ATC CGG CAA GCA GAA GCA AGG CAG 1968
 Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile Arg Gln Ala Glu Ala Arg Gln

GAA GCT GCA GAG TCC AAC AGG GAG CGC GGC CAG GGC CAG GAG CCC GTG 2016
 Glu Ala Ala Glu Ser Asn Arg Glu Arg Gly Gln Gly Gln Glu Pro Val

GGA TCG CAG GAG CAT GCG TCT ACT GCC TCA CTG ACA CTC ATC TGA 2061
 Gly Ser Gln Glu His Ala Ser Thr Ala Ser Leu Thr Leu Ile *

GCCCTCCCAT GACATGGAGA CCGTGACCAG TGCTGCTGCA GAGGAGGTCA CGCGTCCCCA 2121
 AGGCCTCCTG TGA CTGGCAG CATTGACTCT GTGGCTTTGC CATCGTTTCC ATGACAACAG 2181
 ACACAACACA GTTCTCGGGG CTCAGGAGGG GAAGTCCAGC CTACCAGGCA CGTCTGCAGA 2241
 AACAGTGCAA GGAAGGGCAG CGACTTCCTG GTTGAGCTTC TGCTAAAACA TCGACATGCT 2301
 TCAGTGCTGC TCCTGAGAGA GTAGCAGGTT ACCACTCTGG CAGGCCCCAG CCCTGCAGCA 2361
 AGGAGGAAGA GGA CTCAAAA GTCTGGCCTT TCACTGAGCC CCCACAGCAG TGGGGGAGAA 2421
 GCAAGGGTTG GGCCAGTGT CCCCTTTCCC CAGTGACACC TCAGCCTTGG CAGCCCTGAT 2481

```

GACTGGTCTC TGGCTGCAAC TTAATGCTCT GATATGGCTT TTAGCATTTA TTATATGAAA 2541
ATAGCAGGGT TTTAGTTTTT AATTTATCAG AGACCTGCC ACCCATCCA TCTCCATCCA 2601
AGCAAACTGA ATGGCATGA AACAACTGG AGAAGAAGT AGGAGAAAG GCGGTGAAGT 2661
CTGGCTCTTT GCTGTGGACA TGGTGACCA GCAGTACTCA GGTTTGAGGG TTTGCAGAAA 2721
GCCAGGGAAC CCACAGAGTC ACCAACCCTT CATTTAACAA GTAAGAATGT TAAAAAGTGA 2781
AAACAATGTA AGAGCCTAAC TCCATCCCCC GTGGCCATTA CTGCATAAAA TAGAGTGCAT 2841
CCCCCCC 2848

```

SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 686 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 12:

Gly Asp Leu Trp Ile Pro Val Lys Ser Phe Asp Ser Lys Asn His Pro

Glu Val Leu Asn Ile Arg Leu Gln Arg Glu Ser Lys Glu Leu Ile Ile

Asn Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Ser Ser Phe Thr Glu Thr

His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Ala Arg Asn Tyr Thr

Gly His Cys Tyr Tyr His Gly His Val Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Ala

Val Ser Leu Ser Thr Cys Ser Gly Leu Arg Gly Leu Ile Gly Phe Glu

Asn Glu Ser Tyr Val Leu Glu Pro Met Lys Ser Ala Thr Asn Arg Tyr
Lys Leu Phe Pro Ala Lys Lys Leu Lys Ser Val Arg Gly Ser Cys Gly
Ser His His Asn Thr Pro Asn Leu Ala Ala Lys Asn Val Phe Pro Pro
Pro Ser Gln Thr Trp Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu Lys Ala
-1 1
Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg Glu Phe Gln
Arg Gln Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg Leu Ile Glu Ile
Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn Ile Arg Ile Val
Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Met Asp Lys Cys Ser Val Ser
Gln Asp Pro Phe Thr Ser Leu His Glu Phe Leu Asp Trp Arg Lys Met
Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Val Ser Gly
Val Tyr Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro Ile Met Ser Met
Cys Thr Ala Asp Gln Ser Gly Gly Ile Val Met Asp His Ser Asp Asn
Pro Leu Gly Ala Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His Asn Phe
Gly Met Asn His Asp Thr Leu Asp Arg Gly Cys Ser Cys Gln Met Ala

Val Glu Lys Gly Gly Cys Ile Met Asn Ala Ser Thr Gly Tyr Pro Phe
Pro Met Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Thr Ser Leu
Glu Lys Gly Met Gly Val Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val Arg Glu
Ser Phe Gly Gly Gln Lys Cys Gly Asn Arg Phe Val Glu Glu Gly Gln
Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Met Asn Arg Cys Cys Asn
Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala His Gly Leu
Cys Cys Glu Asp Cys Gln Leu Lys Pro Ala Gly Thr Ala Cys Arg Asp
Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Ala Ser Pro
His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His Ser Cys Gln Asp
Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Gln Thr His Glu Gln Gln
Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys
Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys
Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys
Gly Lys Ile Gln Cys Gln Gly Gly Ala Ser Arg Pro Val Ile Gly Thr
Asn Ala Val Ser Ile Glu Thr Asn Ile Pro Leu Gln Gln Gly Gly Arg

Ile Leu Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Leu Gly Asp Asp Met Pro Asp
Pro Gly Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys
Leu Asn Arg Gln Cys Gln Asn Ile Ser Val Phe Gly Val His Glu Cys
Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys
His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe
Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile Arg Gln Ala Glu Ala Arg Gln
Glu Ala Ala Glu Ser Asn Arg Glu Arg Gly Gln Gly Gln Glu Pro Val
Gly Ser Gln Glu His Ala Ser Thr Ala Ser Leu Thr Leu Ile

531

SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 394 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(x1) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO:13:

GGG GAA GAG TGT GAT TGT GGA GAA GAA GAG GAA TGT AAC AAC CCC TGC	48
Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Glu Glu Glu Cys Asn Asn Pro Cys	
TGC AAT GCC TCT AAT TGT ACC CTG AGG CCG GGG GCG GAG TGT CCT CAC	96
Cys Asn Ala Ser Asn Cys Thr Leu Arg Pro Gly Ala Glu Cys Ala His	
GGC TCC TGC TGC CAC GAG TGT AAG CTG TTG GCT CCT GCG ACC CTG TGC	144
Gly Ser Cys Cys His Glu Cys Lys Leu Leu Ala Pro Gly Thr Leu Cys	
CCC GAG GAG GCC AGG CAG TGT GAC CTC CCG GAG TTC TGT ACG GGC AAG	192
Arg Glu Glu Ala Arg Glu Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys	
TCT CCC CAC TGC CCT ACC AAC TTC TAC CAG ATG GAT GGT ACC CCC TGT	240
Ser Pro His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr Glu Met Asp Gly Thr Pro Cys	
GAG GGC GGC CAG GCC TAG TGC TAC AAC GGC ATG TGC CTC ACC TAC CAG	288
Glu Gly Gly Glu Ala Tyr Cys Tyr Asn Gly Met Cys Leu Thr Tyr Glu	
GAG CAG TGC CAG CAG CTG TGG GGA CCC GGA GCC CGA CCT GCC CCT GAC	336
Glu Glu Cys Glu Glu Leu Trp Gly Pro Gly Ala Arg Pro Ala Pro Asp	
CTC TGC TTC GAG AAG GTG AAT GTG GCA GGA GAC ACC TTT GGA AAC TGT	384
Leu Cys Phe Glu Lys Val Asn Val Ala Gly Asp Thr Phe Gly Asn Cys	
GGA AAG GAC A	394
Gly Lys Asp	

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(B) TYPE: amino acid

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 14:

- 120 -

SEQ ID NO: 15:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 1183 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 15:

C GGA GCT GCC ACT GGG CAC CCC TTT CCC AAA GTG TTC AAT GGA TGC	46
Gly Ala Ala Thr Gly His Pro Phe Pro Lys Val Phe Asn Gly Cys	
AAC AGG ACG GAG CTG GAC AGG TAT CTG CAG TCA GGT GGT GGA ATG TGT	94
Asn Arg Arg Glu Leu Asp Arg Tyr Leu Glu Ser Gly Gly Gly Met Cys	
CTC TCC AAC ATG CCA GAC ACC AGG ATG TTG TAT GGA GGC CGG AGG TGT	142
Leu Ser Asn Met Pro Asp Thr Arg Met Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Cys	
GGG AAC GGG TAT CTG GAA GAT GGG GAA GAG TGT GAC TGT GGA GAA GAA	190
Gly Asn Gly Tyr Leu Glu Asp Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Glu	
GAG GAA TGT AAC AAC CCC TGC TGC AAT GCC TCT AAT TGT ACC CTG ACG	238
Glu Glu Cys Asn Asn Pro Cys Cys Asn Ala Ser Asn Cys Thr Leu Arg	
CCG GCG GCG GAG TGT GCT CAC GGC TCC TGC TGC CAC CAG TGT AAG CTG	286
Pro Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys His Gln Cys Lys Leu	

TTG GCT CCT GGG ACC CTG TGC CGC GAG CAG GCC AGG CAG TGT GAC CTC 334
 Leu Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu Gln Ala Arg Gln Cys Asp Leu

CCG GAG TTC TGT ACC GGC AAG TCT CCC CAC TGC CCT ACC AAC TTC TAC 382
 Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr

CAG ATG GAT GGT ACC CCC TGT GAG GGC GGC CAG GCC TAC TGC TAC AAC 430
 Gln Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln Ala Tyr Cys Tyr Asn

GGC ATG TGC CTC ACC TAC CAG GAG CAG TGC CAG CAG CTG TCG GGA CCC 478
 Gly Met Cys Leu Thr Tyr Gln Glu Gln Cys Gln Gln Leu Trp Gly Pro

GGA GCC CGA CCT GCC CCT GAC CTC TGC TTC GAG AAG GTG AAT GTG GCA 526
 Gly Ala Arg Pro Ala Pro Asp Leu Cys Phe Glu Lys Val Asn Val Ala

GGA GAC ACC TTT GGA AAC TGT GGA AAG GAC ATG AAT GGT GAA CAC AGG 574
 Gly Asp Thr Phe Gly Asn Cys Gly Lys Asp Met Asn Gly Glu His Arg

AAG TGC AAC ATG AGA GAT GCG AAG TGT GGG AAG ATC CAG TGT CAG ACC 622
 Lys Cys Asn Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Ser

TCT GAG GCC CGG CCC CTG GAG TCC AAC GCG GTG CCC ATT GAC ACC ACT 670
 Ser Glu Ala Arg Pro Leu Glu Ser Asn Ala Val Pro Ile Asp Thr Thr

ATC ATC ATG AAT GGG AGG CAG ATC CAG TGC CGG GGC ACC CAC GTC TAC 718
 Ile Ile Met Asn Gly Arg Gln Ile Gln Cys Arg Gly Thr His Val Tyr

CGA GGT CCT GAG GAG GAG GGT GAC ATG CTG GAC CCA GGG CTG GTG ATG 766
 Arg Gly Pro Glu Glu Glu Gly Asp Met Leu Asp Pro Gly Leu Val Met

ACT GGA ACC AAG TGT GGC TAC AAC CAT ATT TGC CTT GAG GGG CAG TCC	814
Thr Gly Thr Lys Cys Gly Tyr Asn His Ile Cys Leu Glu Gly Gln Cys	
AGG AAC ACC TCC TTC TTT GAA ACT GAA GGC TGT GGG AAG AAG TGC AAT	862
Arg Asn Thr Ser Phe Phe Glu Thr Glu Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn	
GGC CAT GGG GTC TGT AAC AAC AAC CAG AAC TGC CAC TGC CTG CCG GGC	910
Gly His Gly Val Cys Asn Asn Asn Gln Asn Cys His Cys Leu Pro Gly	
TGG GCC CCG CCC TTC TGC AAC ACA CCG GGC CAC GGG GGC AGT ATC GAC	958
Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asn Thr Pro Gly His Gly Gly Ser Ile Asp	
AGT GCG CCT ATG CCC CCT GAG AGT GTG GGT CCT GTG GTA GCT GGA GTG	1006
Ser Gly Pro Met Pro Pro Glu Ser Val Gly Pro Val Val Ala Gly Val	
TTG GTG GCC ATC TTG GTG CTG GCG GTC CTC ATG CTG ATG TAC TAC TGC	1054
Leu Val Ala Ile Leu Val Leu Ala Val Leu Met Leu Met Tyr Tyr Cys	
TGC AGA CAG AAC AAC AAA CTA GGC CAA CTC AAG CCC TCA GCT CTC CCT	1102
Cys Arg Gln Asn Asn Lys Leu Gly Gln Leu Lys Pro Ser Ala Leu Pro	
TCC AAG CTG AGG CAA CAG TTC AGT TGT CCC TTC AGG GTT TCT CAG AAC	1150
Ser Lys Leu Arg Gln Gln Phe Ser Cys Pro Phe Arg Val Ser Gln Asn	
AGC GGG ACT GGT CAT GCC AAC CCA ACT TTC AAG	1183
Ser Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr Phe Lys	

SEQ ID NO: 16:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 394 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 16:

Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	His	Pro	Phe	Pro	Lys	Val	Phe	Asn	Gly	Cys	Asn
1				5					10					15	
Arg	Arg	Glu	Leu	Asp	Arg	Tyr	Leu	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Met	Cys	Leu
			20					25					30		
Ser	Asn	Met	Pro	Asp	Thr	Arg	Met	Leu	Tyr	Gly	Gly	Arg	Arg	Cys	Gly
		35					40					45			
Asn	Gly	Tyr	Leu	Glu	Asp	Gly	Glu	Glu	Cys	Asp	Cys	Gly	Glu	Glu	Glu
		50					55					60			
Glu	Cys	Asn	Asn	Pro	Cys	Cys	Asn	Ala	Ser	Asn	Cys	Thr	Leu	Arg	Pro
		65					70				75			80	
Gly	Ala	Glu	Cys	Ala	His	Gly	Ser	Cys	Cys	His	Gln	Cys	Lys	Leu	Leu
				85					90					95	
Ala	Pro	Gly	Thr	Leu	Cys	Arg	Glu	Gln	Ala	Arg	Gln	Cys	Asp	Leu	Pro
				100					105					110	
Glu	Phe	Cys	Thr	Gly	Lys	Ser	Pro	His	Cys	Pro	Thr	Asn	Phe	Tyr	Gln
				115					120					125	
Met	Asp	Gly	Thr	Pro	Cys	Glu	Gly	Gly	Gln	Ala	Tyr	Cys	Tyr	Asn	Gly
				130					135					140	
Met	Cys	Leu	Thr	Tyr	Gln	Glu	Gln	Cys	Gln	Gln	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly
				145					150					155	
Ala	Arg	Pro	Ala	Pro	Asp	Leu	Cys	Phe	Glu	Lys	Val	Asn	Val	Ala	Gly

165 170 175
 Asp Thr Phe Gly Asn Cys Gly Lys Asp Met Asn Gly Glu His Arg Lys
 180 185 190
 Cys Asn Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Ser Ser
 195 200 205
 Glu Ala Arg Pro Leu Glu Ser Asn Ala Val Pro Ile Asp Thr Thr Ile
 210 215 220
 Ile Met Asn Gly Arg Gln Ile Gln Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Arg
 225 230 235 240
 Gly Pro Gln Gln Gln Gly Asp Met Leu Asp Pro Gly Leu Val Met Thr
 245 250 255
 Gly Thr Lys Cys Gly Tyr Asn His Ile Cys Leu Gln Gly Gln Cys Arg
 260 265 270
 Asn Thr Ser Phe Phe Glu Thr Glu Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn Gly
 275 280 285
 His Gly Val Cys Asn Asn Asn Gln Asn Cys His Cys Leu Pro Gly Trp
 290 295 300
 Ala Pro Pro Phe Cys Asn Thr Pro Gly His Gly Gly Ser Ile Asp Ser
 305 310 315 320
 Gly Pro Met Pro Pro Glu Ser Val Gly Pro Val Val Ala Gly Val Leu
 325 330 335
 Val Ala Ile Leu Val Leu Ala Val Leu Met Leu Met Tyr Tyr Cys Cys
 340 345 350
 Arg Gln Asn Asn Lys Leu Gly Gln Leu Lys Pro Ser Ala Leu Pro Ser
 355 360 365
 Lys Leu Arg Gln Gln Phe Ser Cys Pro Phe Arg Val Ser Gln Asn Ser
 370 375 380
 Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr Phe Lys
 385 390

SEQ ID NO: 17:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 624 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE:

(B) CLONE: CLONE TM

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 17:

GC ACA AAG TGT GCA GAT GGA AAA ATC TCC CTG AAT CGT CAA TGT CAA	47
Thr Lys Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys Leu Asn Arg Gln Cys Gln	
AAT ATT AGT GTC TTT GGG GTT CAC GAG TGT GCA ATG CAG TGC CAC GGC	95
Asn Ile Ser Val Phe Gly Val His Glu Cys Ala Met Gln Cys His Gly	
AGA GGG GTG TGC AAC AAC AGG AAG AAC TGC CAC TCC GAG GCC CAC TGG	143
Arg Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys His Cys Glu Ala His Trp	
GCA CCT CCC TTC TGT GAC AAG TTT GGC TTT GGA GGA AGC ACA GAC AGC	191
Ala Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser	
GGC CCC ATC CGG CAA GCA GAT AAC CAA GGT TTA ACC ATA GGA ATT CTG	239

Gly Pro Ile Arg Gln Ala Asp Asn Gln Gly Leu Thr Ile Gly Ile Leu

GTG ACC ATC CTG TGT CTT CTT CCT GCC CGA TTT GTG GTT TAT CTC AAA 287
Val Thr Ile Leu Cys Leu Leu Ala Ala Gly Phe Val Val Tyr Leu Lys

AGG AAG ACC TTG ATA CGA CTG CTG TTT ACA AAT AAG AAG ACC ACC ATT 335
Arg Lys Thr Leu Ile Arg Leu Leu Phe Thr Asn Lys Lys Thr Thr Ile

GAA AAA CTA AGG TGT GTG CGC CTT TCC CGG CGA CCC CGT GCC TTC CAA 383
Glu Lys Leu Arg Cys Val Arg Pro Ser Arg Pro Pro Arg Gly Phe Gln

CCC TGT CAG GCT CAC CTC GGC CAC CTT CGA AAA GGC CTG ATG AGG AAG 431
Pro Cys Gln Ala His Leu Gly His Leu Gly Lys Gly Leu Met Arg Lys

CCG CCA GAT TCC TAC CCA CCG AAG GAC AAT CCC AGG AGA TTG CTG CAG 479
Pro Pro Asp Ser Tyr Pro Pro Lys Asp Asn Pro Arg Arg Leu Leu Gln

TGT CAG AAT GTT GAC ATC AGC AGA CCC CTC AAC GGC CTG AAT GTC CCT 527
Cys Gln Asn Val Asp Ile Ser Arg Pro Leu Asn Gly Leu Asn Val Pro

CAG CCC CAG TCA ACT CAG CGA GTG CTT CCT CCC CTC CAC CGG GCT CCA 575
Gln Pro Gln Ser Thr Gln Arg Val Leu Pro Pro Leu His Arg Ala Pro

CGT GCA CCT AGC GTC CCT GCC AGA CCC CTG CGA GCC AAG CCT GCA CTT 623
Arg Ala Pro Ser Val Pro Ala Arg Pro Leu Pro Ala Lys Pro Ala Leu

A 624

SEQ ID NO: 18:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 207 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 18:

```

Thr Lys Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys Leu Asn Arg Gln Cys Gln Asn
 1             5             10             15
Ile Ser Val Phe Gly Val His Glu Cys Ala Met Gln Cys His Gly Arg
      20             25             30
Gly Val Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys His Cys Glu Ala His Trp Ala
      35             40             45
Pro Pro Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly
      50             55             60
Pro Ile Arg Gln Ala Asp Asn Gln Gly Leu Thr Ile Gly Ile Leu Val
      65             70             75             80
Thr Ile Leu Cys Leu Leu Ala Ala Gly Phe Val Val Tyr Leu Lys Arg
      85             90             95
Lys Thr Leu Ile Arg Leu Leu Phe Thr Asn Lys Lys Thr Thr Ile Glu
      100            105            110
Lys Leu Arg Cys Val Arg Pro Ser Arg Pro Pro Arg Gly Phe Gln Pro
      115            120            125
Cys Gln Ala His Leu Gly His Leu Gly Lys Gly Leu Met Arg Lys Pro
      130            135            140
Pro Asp Ser Tyr Pro Pro Lys Asp Asn Pro Arg Arg Leu Leu Gln Cys
      145            150            155            160
Gln Asn Val Asp Ile Ser Arg Pro Leu Asn Gly Leu Asn Val Pro Gln

```

	165		170		175										
Pro	Gln	Ser	Thr	Gln	Arg	Val	Leu	Pro	Pro	Leu	His	Arg	Ala	Pro	Arg
	180				185					190					
Ala	Pro	Ser	Val	Pro	Ala	Arg	Pro	Leu	Pro	Ala	Lys	Pro	Ala	Leu	
	195					200						205			

SEQ ID NO: 19:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 2669 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pM_h1 β -24C)JMI09(pM_h1 β -24N)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 19:

C GGA GCT GCC ACT GGG CAC CCC TTT CCC AAA GTG TTC AAT GGA TGC 46
 Gly Ala Ala Thr Gly His Pro Phe Pro Lys Val Phe Asn Gly Cys

AAC AGG AGG GAG CTG GAC AGG TAT CTG CAG TCA GGT GGT GGA ATG TGT 94
 Asn Arg Arg Glu Leu Asp Arg Tyr Leu Gln Ser Gly Gly Gly Met Cys

CTC TCC AAC ATG CCA GAC ACC AGG ATG TTG TAT GGA GGC CGG AGG TGT 142
 Leu Ser Asn Met Pro Asp Thr Arg Met Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Cys

GGG AAC GGG TAT CTG GAA GAT GGG GAA GAG TGT GAC TGT GGA GAA GAA	190
Gly Asn Gly Tyr Leu Glu Asp Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Glu	
GAG GAA TGT AAC AAC CCC TGC TGC AAT CCC TCT AAT TGT ACC CTG AGG	238
Glu Glu Cys Asn Asn Pro Cys Cys Asn Ala Ser Asn Cys Thr Leu Arg	
CCG GGG CCG GAG TGT GCT CAC GGC TCC TGC TGC CAC CAG TGT AAG CTG	286
Pro Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys His Gln Cys Lys Leu	
TTG GCT CCT GGG ACC CTG TGC CCG GAG CAG GCC AGG CAG TGT GAC CTC	334
Leu Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu Gln Ala Arg Glu Cys Asp Leu	
CCG GAG TTC TGT ACG GGC AAG TCT CCC CAC TGC CCT ACC AAC TTC TAC	382
Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr	
CAG ATG GAT GGT ACC CCC TGT GAG GGC GCC CAG GCC TAC TGC TAC AAC	430
Gln Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln Ala Tyr Cys Tyr Asn	
GGC ATG TGC CTC ACC TAC CAG GAG CAG TGC CAG CAG CTG TCG GGA CCC	478
Gly Met Cys Leu Thr Tyr Gln Glu Gln Cys Gln Gln Leu Trp Gly Pro	
GGA GCC CGA CCT GCC CCT GAC CTC TGC TTC GAG AAG GTG AAT GTG GCA	526
Gly Ala Arg Pro Ala Pro Asp Leu Cys Phe Glu Lys Val Asn Val Ala	
GGA GAC ACC TTT GGA AAC TGT GGA AAG GAC ATG AAT GGT GAA CAC AGG	574
Gly Asp Thr Phe Gly Asn Cys Gly Lys Asp Met Asn Gly Glu His Arg	
AAG TGC AAC ATG AGA GAT GCG AAG TGT GGG AAG ATC CAG TGT CAG ACC	622

Lys Cys Asn Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Ser
 TCT GAG GCC CGG CCC CTG GAG TCC AAC GCG GTG CCC ATT GAC ACC ACT 670
 Ser Gln Ala Arg Pro Leu Gln Ser Asn Ala Val Pro Ile Asp Thr Thr
 ATC ATC ATG AAT CCG AGG CAG ATC CAG TGC CCG GGC ACC CAC GTC TAC 718
 Ile Ile Met Asn Gly Arg Gln Ile Gln Cys Arg Gly Thr His Val Tyr
 CGA GGT CCT GAG GAG GAG GGT GAC ATG CTG GAC CCA GGG CTG GTG ATG 766
 Arg Gly Pro Gln Gln Gln Gly Asp Met Leu Asp Pro Gly Leu Val Met
 ACT GGA ACC AAG TGT GGC TAC AAC CAT ATT TGC CTT GAG GCG CAG TGC 814
 Thr Gly Thr Lys Cys Gly Tyr Asn His Ile Cys Leu Gln Gly Gln Cys
 AGG AAC ACC TCC TTC TTT GAA ACT GAA GGC TGT GGG AAG AAG TGC AAT 862
 Arg Asn Thr Ser Phe Phe Gln Thr Gln Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn
 GGC CAT GGG GTC TGT AAC AAC AAC CAG AAC TGC CAC TGC CTG CCG GGC 910
 Gly His Gly Val Cys Asn Asn Asn Gln Asn Cys His Cys Leu Pro Gly
 TGG GCC CCG CCC TTC TGC AAC ACA CCG GGC CAC GGG GGC AGT ATC GAC 958
 Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asn Thr Pro Gly His Gly Gly Ser Ile Asp
 AGT GGG CCT ATG CCC CCT GAG AGT GTG GGT CCT GTG GTA CCT GGA GTG 1006
 Ser Gly Pro Met Pro Pro Gln Ser Val Gly Pro Val Val Ala Gly Val
 TTG GTG GCC ATC TTG GTG CTG GCG GTC CTC ATG CTG ATG TAC TAC TGC 1054
 Leu Val Ala Ile Leu Val Leu Ala Val Leu Met Leu Met Tyr Tyr Cys

TGC AGA CAG AAC AAC AAA CTA GGC CAA CTC AAG CCC TCA GCT CTC CCT 1102
 Cys Arg Gln Asn Asn Lys Leu Gly Gln Leu Lys Pro Ser Ala Leu Pro

TCC AAG CTG AGG CAA CAG TTC AGT TGT CCC TTC AGG GTT TCT CAG AAC 1150
 Ser Lys Leu Arg Gln Gln Phe Ser Cys Pro Phe Arg Val Ser Gln Asn

AGC GGG ACT GGT CAT GCC AAC CCA ACT TTC AAG CCG GAA TTC CGG GCC 1198
 Ser Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr Phe Lys Pro Glu Phe Arg Ala

CCC CAC AGC CCA CAC CAC CAT GAC AAG GGC CAC CAA TTC CAC GGC CAC 1246
 Pro His Ser Pro His His His Asp Lys Gly His Gln Phe His Gly His

ACC CTC CTC CAC TCT GGG GAC GAC CCG GAT CCT CAC TGA GCTGACCACA 1295
 Thr Leu Leu His Ser Gly Asp Asp Pro Asp Pro His *

ACAGCCACTA CAACTGCAGC CACTGGATCC ACGGCCACCC TGTCTCCAC CCCAGGGACC 1355
 ACCTGGATCC TCACAGAGCC GAGCACTATA GCCACCGTGA TGGTGCCAC CGGTCCACG 1415
 GCCACCGCCT CCTCCACTCT GCGAACAGCT CACACCCCCA AAGTGGTGAC CACCATGGCC 1475
 ACTATGCCCA CAGCCACTGC CTCCACGGTT CCCAGCTCGT CCACCGTGGG GACCACCCGC 1535
 ACCCGTGCAG TGCTCCCCAG CAGCCTGCCA ACCTTCAGCG TGTCCACTGT GTCTCTCTCA 1595
 GTCTCACCA CCCTGAGACC CACTGGCTTC CCCAGCTCCC ACTTCTCTAC TCCTTGCTTC 1655
 TGCAGGGCAT TTGGACAGTT TTTCTGCCCC GGGGAAGTCA TCTACAATAA GACCGACCGA 1715
 GCGGGCTGCC ATTTCTACCG AGTGTGCAAT CAGCACTGTG ACATTGACCG CTTCACGGC 1775
 GCCTGTCCCA CCTCCCCACC GCCAGTGTCC TCGCCCCCGC TGTCTCGCC CTCCCTGCC 1835
 CCTGGCTGTG ACAATGCCAT CCTCTCCGG CAGGTGAATG AGACCTGGAC CCTGGAGAAC 1895
 TGCACGGTGG CCAAGGTGGT GGGTGACAAC CGTGTCTGCC TGCTGGACCG AAAGCCTGTG 1955
 GCCAAGTCA CCTGGGTGAA CAAGCACCTG CCCATCAAAG TGTGGGACCC GAGCCAGCCC 2015
 TGTGACTTCC ACTATGAGTG CCAAGTGATC TGCAGCATGT GGGCGGGCTC CCACTATTCC 2075
 ACCTTTGACG GCACCTCTTA CACCTCCCG GCGAACTGCA CCTATGTCT CATGAGAGAG 2135

ATCCATGCAC GCTTTGGGAA TCTCAGCCTC TACCTGGACA ACCACTACTG CACGGCCTCT 2195
 GGCCTGCCG CTGCGGCGCG CTGCCCCCGC GCGCTCAGCA TCCACTAGAA GTCCATGGAT 2255
 ATCGTCCTCA CTGTACCAT GGTGCATGGG AAGGAGGAGG GCGTGATCCT GTTTGACCAA 2315
 ATTCCGGTGA GCAGCGGTTT CAGCAAGAAC GCGGTGCTTG TGTCTGTGCT GGGGACGACC 2375
 ACCATGCGTG TGGACATTCC TGGCCTGGGC GTGAGCGTCA CCTTCAATGG CCAAGTCTTC 2435
 CAGGCGCGGC TGGCCTACAG CCTCTTCCAC AACAAACCCG AGGGCCAGTG CGGCACCTGC 2495
 ACCAACAACC AGAGGGACGA CTGTCTCCAG CGGACGGAA CCACTGCCGC CAGTTGCAAG 2555
 GACATGCCCA AGACGTGGCT GGTCCCGAC AGCAGAAAGG ATGGCTGCTG GCGCCCGACT 2615
 GGCACACCCC CCACTGCCAG CCGCGCAGCC CCGGTGTCTA GCACACCCAC CCGG 2669

SEQ ID NO: 20:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 427 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 20:

Gly	Ala	Ala	Thr	Gly	His	Pro	Phe	Pro	Lys	Val	Phe	Asn	Gly	Cys	Asn
1				5					10				15		
Arg	Arg	Glu	Leu	Asp	Arg	Tyr	Leu	Gln	Ser	Gly	Gly	Gly	Met	Cys	Leu
			20					25					30		
Ser	Asn	Met	Pro	Asp	Thr	Arg	Met	Leu	Tyr	Gly	Gly	Arg	Arg	Cys	Gly
			35					40					45		
Asn	Gly	Tyr	Leu	Glu	Asp	Gly	Glu	Glu	Cys	Asp	Cys	Gly	Glu	Glu	Glu
			50					55					60		
Glu	Cys	Asn	Asn	Pro	Cys	Cys	Asn	Ala	Ser	Asn	Cys	Thr	Leu	Arg	Pro
			65					70					75		80

Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys His Gln Cys Lys Leu Leu

85

90

95

Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu Gln Ala Arg Gln Cys Asp Leu Pro

100

105

110

Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr Gln

115

120

125

Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln Ala Tyr Cys Tyr Asn Gly

130

135

140

Met Cys Leu Thr Tyr Gln Glu Gln Cys Gln Gln Leu Trp Gly Pro Gly

145

150

155

160

Ala Arg Pro Ala Pro Asp Leu Cys Phe Glu Lys Val Asn Val Ala Gly

165

170

175

Asp Thr Phe Gly Asn Cys Gly Lys Asp Met Asn Gly Glu His Arg Lys

180

185

190

Cys Asn Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Ser Ser

195

200

205

Glu Ala Arg Pro Leu Glu Ser Asn Ala Val Pro Ile Asp Thr Thr Ile

210

215

220

Ile Met Asn Gly Arg Gln Ile Gln Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Arg

225

230

235

240

Gly Pro Glu Glu Glu Gly Asp Met Leu Asp Pro Gly Leu Val Met Thr

245

250

255

Gly Thr Lys Cys Gly Tyr Asn His Ile Cys Leu Glu Gly Gln Cys Arg

260

265

270

Asn Thr Ser Phe Phe Glu Thr Glu Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn Gly

275

280

285

His Gly Val Cys Asn Asn Asn Gln Asn Cys His Cys Leu Pro Gly Trp

290

295

300

Ala Pro Pro Phe Cys Asn Thr Pro Gly His Gly Gly Ser Ile Asp Ser


```

305              310              315              320
Gly Pro Met Pro Pro Glu Ser Val Gly Pro Val Val Ala Gly Val Leu
              325              330              335
Val Ala Ile Leu Val Leu Ala Val Leu Met Leu Met Tyr Tyr Cys Cys
              340              345              350
Arg Gln Asn Asn Lys Leu Gly Gln Leu Lys Pro Ser Ala Leu Pro Ser
              355              360              365
Lys Leu Arg Gln Gln Phe Ser Cys Pro Phe Arg Val Ser Gln Asn Ser
              370              375              380
Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr Phe Lys Pro Glu Phe Arg Ala Pro
385              390              395              400
His Ser Pro His His His Asp Lys Gly His Gln Phe His Gly His Thr
              405              410              415
Leu Leu His Ser Gly Asp Asp Pro Asp Pro His
              420              425

```

SEQ ID NO:21:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 1483 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pMbl α-25C)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 21:

GAT GGG CAC TCA TGT CAG GAT GTG GAC GGC TAC TGC TAC AAT GGC ATC	48
Asp Gly His Ser Cys Gln Asp Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile	
AAA CCT GCC CCT GGG ATC TGC TTT GAG AGA GTC AAT TCT GCA GGT GAT	144
Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp	
CCT TAT GGC AAC TGT GGC AAA GTC TCG AAG AGT TCC TTT GCC AAA TGC	192
Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys	
GAG ATG AGA GAT GCT AAA TGT GGA AAA ATC CAG TGT CAA GGA GGT GCC	240
Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Gly Gly Ala	
AGC CGG CCA GTC ATT GGT ACC AAT GCC GTT TCC ATA GAA ACA AAC ATC	288
Ser Arg Pro Val Ile Gly Thr Asn Ala Val Ser Ile Glu Thr Asn Ile	
CCC CTG CAG CAA GGA GGC CGG ATT CTG TGC CGG GCG ACC CAC GTG TAC	336
Pro Leu Gln Gln Gly Gly Arg Ile Leu Cys Arg Gly Thr His Val Tyr	
TTG GGC GAT GAC ATG CCG GAC CCA GGG CTT GTG CTT GCA GGC ACA AAG	384
Leu Gly Asp Asp Met Pro Asp Pro Gly Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys	
TGT GCA GAT GGA AAA ATC TGC CTG AAT CGT CAA TGT CAA AAT ATT AGT	432
Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys Leu Asn Arg Gln Cys Gln Asn Ile Ser	
GTC TTT GGG GTT CAC GAG TGT GCA ATG CAG TGC CAC GGC AGA GCG GTG	480
Val Phe Gly Val His Glu Cys Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val	

TGC AAC AAC AGG AAG AAC TGC CAC TGC GAG GCC CAC TGG GCA CCT CCC	528
Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro	
TTC TGT GAC AAG TTT GGC TTT GGA GGA AGC ACA GAC AGC GGC CCC ATC	576
Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile	
CGG CAA GCA GAA GCA AGG CAG GAA GCT GCA GAG TCC AAC AGG GAG CGC	624
Arg Gln Ala Glu Ala Arg Gln Glu Ala Ala Glu Ser Asn Arg Glu Arg	
GGC CAG GGC CAG GAG CCC GTG GGA TCG CAG GAG CAT GCG TCT ACT GCC	672
Gly Gln Gly Gln Glu Pro Val Gly Ser Gln Glu His Ala Ser Thr Ala	
TCA CTG ACA CTC ATC TGA GCCCTCCCAT GACATGGAGA CCGTGACCAG	720
Ser Leu Thr Leu Ile *	
TGCTGCTGCA GAGGAGGTCA CCGGTCCCCA AGGCCTCCTG TGA CTGGCAG CATTGACTCT	780
GTGGCTTTGC CATCGTTTCC ATGACAACAG ACACAACACA GTTCTCGGGG CTCAGGAGGG	840
GAAGTCCAGC CTACCAGGCA CGTCTGCAGA AACAGTGCAA GGAAGGGCAG CGACTTCCTG	900
GTTGAGCTTC TGCTAAAACA TGGACATGCT TCAGTGCTGC TCCTGAGAGA GTAGCAGGTT	960
ACCACTCTGG CAGGCCCCAG CCCTGCAGCA AGGAGGAAGA GGA CTCAAAA GTCTGGCCTT	1020
TCACTGAGCC CCCACAGCAG TGGGGGAGAA GCAAGGGTTG GGCCCACTGT CCCCTTTCCC	1080
CAGTGACACC TCAGCCTTGG CAGCCCTGAT GACTGGTCTC TGGCTGCAAC TTAATGCTCT	1140
GATATGGCTT TTAGCATTTA TTATATGAAA ATAGCAGGGT TTAGTTTTT AATTTATCAG	1200
AGACCCTGCC ACCCATTTCCA TCTCCATCCA AGCAAACTGA ATGGCATTGA AACAACTGG	1260
AGAAGAAGGT AGGAGAAAGG GCGGTGA ACT CTGGCTCTTT GCTGTGGACA TGGGTGACCA	1320
GCAGTACTCA GGT TTGAGGG TTTGCAGAAA GCCAGGAAAC CCACAGAGTC ACCAACCTT	1380
CATTTAACAA GTAAGAATGT TAAAAAGTGA AAACAATGTA AGAGCCTAAC TCCATCCCCC	1440
GTGGCCATTA CTGCATAAAA TAGAGTGCAT CCCGCCCGAA TTC	1483

(2) INFORMATION FOR SEQ ID NO: 22:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 230 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 22:

```

Asp Gly His Ser Cys Gln Asp Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile
 1             5             10             15
Cys Gln Thr His Glu Gln Gln Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala
          20             25             30
Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp
          35             40             45
Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys
          50             55             60
Glu Met Arg Asp Ala Lys Cys Gly Lys Ile Gln Cys Gln Gly Gly Ala
          65             70             75             80
Ser Arg Pro Val Ile Gly Thr Asn Ala Val Ser Ile Glu Thr Asn Ile
          85             90             95
Pro Leu Gln Gln Gly Gly Arg Ile Leu Cys Arg Gly Thr His Val Tyr
          100            105            110
Leu Gly Asp Asp Met Pro Asp Pro Gly Leu Val Leu Ala Gly Thr Lys
          115            120            125
Cys Ala Asp Gly Lys Ile Cys Leu Asn Arg Gln Cys Gln Asn Ile Ser
          130            135            140
Val Phe Gly Val His Glu Cys Ala Met Gln Cys His Gly Arg Gly Val
          145            150            155            160

```

Cys Asn Asn Arg Lys Asn Cys His Cys Glu Ala His Trp Ala Pro Pro
 165 170 175
 Phe Cys Asp Lys Phe Gly Phe Gly Gly Ser Thr Asp Ser Gly Pro Ile
 180 185 190
 Arg Gln Ala Glu Ala Arg Gln Glu Ala Ala Glu Ser Asn Arg Glu Arg
 195 200 205
 Gly Gln Gly Gln Glu Pro Val Gly Ser Gln Glu His Ala Ser Thr Ala
 210 215 220
 Ser Leu Thr Leu Ile *
 225 230

SEQ ID NO: 23:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 1569 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JM109(pMel α -26N)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 23:

GGG GAC CTC TGG ATC CCA GTG AAG AGC TTC GAC TCC AAG AAT CAT CCA
 Gly Asp Leu Trp Ile Pro Val Lys Ser Phe Asp Ser Lys Asn His Pro

48

GAA GTG CTG AAT ATT CGA CTA CAA CGG GAA AGC AAA GAA CTG ATC ATA	96
Glu Val Leu Asn Ile Arg Leu Gln Arg Glu Ser Lys Glu Leu Ile Ile	
AAT CTG GAA AGA AAT GAA GGT CTC ATT GCC ACC AGT TTC ACC GAA ACC	144
Asn Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Ser Ser Phe Thr Glu Thr	
CAC TAT CTG CAA GAC GGT ACT GAT GTC TCC CTC GCT CGA AAT TAC ACG	192
His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Ala Arg Asn Tyr Thr	
GGT CAC TGT TAC TAC CAT CGA CAT GTA CGG CGA TAT TCT CAT TCA GCA	240
Gly His Cys Tyr Tyr His Gly His Val Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Ala	
GTC AGT CTC AGC ACG TGT TCT GGT CTC AGG GGA CTT ATT GGG TTT GAA	288
Val Ser Leu Ser Thr Cys Ser Gly Leu Arg Gly Leu Ile Gly Phe Glu	
AAT GAA AGC TAT GTC TTA GAA CCA ATG AAA AGT GCA ACC AAC AGA TAC	336
Asn Glu Ser Tyr Val Leu Glu Pro Met Lys Ser Ala Thr Asn Arg Tyr	
AAA CTC TTC CCA GCG AAG AAG CTG AAA AGC GTC CGG GGA TCA TGT GGA	384
Lys Leu Phe Pro Ala Lys Lys Leu Lys Ser Val Arg Gly Ser Cys Gly	
TCA CAT CAC AAC ACA CCA AAC CTC GCT GCA AAG AAT GTG TTT CCA CCA	432
Ser His His Asn Thr Pro Asn Leu Ala Ala Lys Asn Val Phe Pro Pro	
CCC TCT CAG ACA TGG GCA AGA AGG CAT AAA ACA GAG ACC CTC AAG GCA	480
Pro Ser Glu Thr Trp Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu Lys Ala	
ACT AAG TAT GTG GAG CTG GTG ATC GTG GCA GAC AAC CGA GAG TTT CAG	528
Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg Glu Phe Gln	

AGG CAA GGA AAA GAT CTG GAA AAA GTT AAG CAG CGA TTA ATA GAG ATT	576
Arg Gln Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Gln Arg Leu Ile Glu Ile	
GCT AAT CAC GTT GAC AAG TTT TAC AGA CCA CTG AAC ATT CCG ATC GTG	624
Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn Ile Arg Ile Val	
TTG GTA GGC GTG GAA GTG TGG AAT GAC ATG GAC AAA TGC TCT GTA AGT	672
Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Met Asp Lys Cys Ser Val Ser	
CAG GAC CCA TTC ACC AGC CTC CAT GAA TTT CTG GAC TGG AGG AAG ATG	720
Gln Asp Pro Phe Thr Ser Leu His Glu Phe Leu Asp Trp Arg Lys Met	
AAG CTT CTA CCT CGC AAA TCC CAT GAC AAT GCG CAG CTT GTC ACT GCG	768
Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Gln Leu Val Ser Gly	
GTT TAT TTC CAA GGG ACC ACC ATC GGC ATG GCC CCA ATC ATG AGC ATG	816
Val Tyr Phe Gln Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro Ile Met Ser Met	
TGC ACG GCA GAC CAG TCT GGG GGA ATT GTC ATG GAC CAT TCA GAC AAT	864
Cys Thr Ala Asp Gln Ser Gly Gly Ile Val Met Asp His Ser Asp Asn	
CCC CTT GGT GCA GCC GTG ACC CTG GCA CAT GAG CTG GGC CAC AAT TTC	912
Pro Leu Gly Ala Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His Asn Phe	
GGG ATG AAT CAT GAC ACA CTG GAC AGG GGC TGT AGC TGT CAA ATG GCG	960
Gly Met Asn His Asp Thr Leu Asp Arg Gly Cys Ser Cys Gln Met Ala	
GTT GAG AAA GGA GGC TGC ATC ATG AAC GCT TCC ACC GGG TAC CCA TTT	1008

Val Glu Lys Gly Gly Cys Ile Met Asn Ala Ser Thr Gly Tyr Pro Phe

CCC ATG GTG TTC AGC AGT TGC AGC AGG AAG GAC TTG GAG ACC AGC CTG 1056
Pro Met Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Thr Ser Leu

GAG AAA GGA ATG GGG GTG TGC CTG TTT AAC CTG CCG GAA GTC AGG GAG 1104
Glu Lys Gly Met Gly Val Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val Arg Glu

TCT TTC GGG GGC CAG AAG TGT GGG AAC AGA TTT GTG GAA GAA GGA GAG 1152
Ser Phe Gly Gly Gln Lys Cys Gly Asn Arg Phe Val Glu Glu Gly Glu

GAG TGT GAC TGT GGG GAG CCA GAG GAA TGT ATG AAT CCC TGC TGC AAT 1200
Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Met Asn Arg Cys Cys Asn

GCC ACC ACC TGT ACC CTG AAG CCG GAC CCT GTG TCC GCA CAT GGG CTG 1248
Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala His Gly Leu

TGC TGT GAA GAC TGC CAG CTG AAG CCT CCA GGA ACA GCG TCC AGG GAC 1296
Cys Cys Glu Asp Cys Gln Leu Lys Pro Ala Gly Thr Ala Cys Arg Asp

TCC AGC AAC TCC TGT GAC CTC CCA GAG TTC TCC ACA GCG GCC AGC CCT 1344
Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Ala Ser Pro

CAC TGC CCA GCC AAC GTG TAC CTG CAC GAT GGG CAC TCA TGT CAG GAT 1392
His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His Ser Cys Gln Asp

GTG GAC GGC TAC TGC TAC AAT GGC ATC TGC CAG ACT CAC GAG CAG CAG 1440
Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Gln Thr His Glu Gln Gln

TGT GTC ACG CTC TGG GGA CCA GGT GCT AAA CCT GCC CCT GGG ATC TGC 1488
 Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys

TTT GAG AGA GTC AAT TCT GCA GGT GAT CCT TAT GGC AAC TGT GGC AAA 1536
 Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys

GTC TCG AAG AGT TCC TTT GCC AAA TGC GAG ATG 1569
 Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys Glu Met

SEQ ID NO: 24:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 523 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 24:

Gly Asp Leu Trp Ile Pro Val Lys Ser Phe Asp Ser Lys Asn His Pro

Glu Val Leu Asn Ile Arg Leu Gln Arg Glu Ser Lys Glu Leu Ile Ile

Asn Leu Glu Arg Asn Glu Gly Leu Ile Ala Ser Ser Phe Thr Glu Thr

His Tyr Leu Gln Asp Gly Thr Asp Val Ser Leu Ala Arg Asn Tyr Thr

Gly His Cys Tyr Tyr His Gly His Val Arg Gly Tyr Ser Asp Ser Ala

Val Ser Leu Ser Thr Cys Ser Gly Leu Arg Gly Leu Ile Gly Phe Glu

Asn Glu Ser Tyr Val Leu Glu Pro Met Lys Ser Ala Thr Asn Arg Tyr

Lys Leu Phe Pro Ala Lys Lys Leu Lys Ser Val Arg Gly Ser Cys Gly

Ser His His Asn Thr Pro Asn Leu Ala Ala Lys Asn Val Phe Pro Pro

Pro Ser Glu Thr Trp Ala Arg Arg His Lys Arg Glu Thr Leu Lys Ala

-1-1

Thr Lys Tyr Val Glu Leu Val Ile Val Ala Asp Asn Arg Glu Phe Glu

Arg Glu Gly Lys Asp Leu Glu Lys Val Lys Glu Arg Leu Ile Glu Ile

Ala Asn His Val Asp Lys Phe Tyr Arg Pro Leu Asn Ile Arg Ile Val

Leu Val Gly Val Glu Val Trp Asn Asp Met Asp Lys Cys Ser Val Ser

Glu Asp Pro Phe Thr Ser Leu His Glu Phe Leu Asp Trp Arg Lys Met

Lys Leu Leu Pro Arg Lys Ser His Asp Asn Ala Glu Leu Val Ser Gly

Val Tyr Phe Glu Gly Thr Thr Ile Gly Met Ala Pro Ile Met Ser Met

Cys Thr Ala Asp Glu Ser Gly Gly Ile Val Met Asp His Ser Asp Asn

Pro Leu Gly Ala Ala Val Thr Leu Ala His Glu Leu Gly His Asn Phe

Gly Met Asn His Asp Thr Leu Asp Arg Gly Cys Ser Cys Glu Met Ala

Val Glu Lys Gly Gly Cys Ile Met Asn Ala Ser Thr Gly Tyr Pro Phe
Pro Met Val Phe Ser Ser Cys Ser Arg Lys Asp Leu Glu Thr Ser Leu
Glu Lys Gly Met Gly Val Cys Leu Phe Asn Leu Pro Glu Val Arg Glu
Ser Phe Gly Gly Glu Lys Cys Gly Asn Arg Phe Val Glu Glu Gly Glu
Glu Cys Asp Cys Gly Glu Pro Glu Glu Cys Met Asn Arg Cys Cys Asn
Ala Thr Thr Cys Thr Leu Lys Pro Asp Ala Val Cys Ala His Gly Leu
Cys Cys Glu Asp Cys Glu Leu Lys Pro Ala Gly Thr Ala Cys Arg Asp
Ser Ser Asn Ser Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Ala Ser Pro
His Cys Pro Ala Asn Val Tyr Leu His Asp Gly His Ser Cys Glu Asp
Val Asp Gly Tyr Cys Tyr Asn Gly Ile Cys Glu Thr His Glu Glu Glu
Cys Val Thr Leu Trp Gly Pro Gly Ala Lys Pro Ala Pro Gly Ile Cys
Phe Glu Arg Val Asn Ser Ala Gly Asp Pro Tyr Gly Asn Cys Gly Lys
Val Ser Lys Ser Ser Phe Ala Lys Cys Glu Met

368

SEQ ID NO: 25:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 2404 base pairs

(B) TYPE: nucleic acid

(C) STRANDEDNESS: not relevant

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JMI09(pM β -24C)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 25:

TGC TGC CAC CAG TGT AAG CTG TTG GCT CCT GGG ACC CTG TGC CGC GAG	48
Cys Cys His Gln Cys Lys Leu Leu Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu	
CAG GCC AGG CAG TGT GAC CTC CCG GAG TTC TGT ACG GGC AAG TCT CCC	96
Gln Ala Arg Gln Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro	
CAC TGC CCT ACC AAC TTC TAC CAG ATG GAT GGT ACC CCC TGT CAG GGC	144
His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr Gln Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly	
GGC CAG GCC TAC TGC TAC AAC GGC ATG TGC CTG ACC TAC CAG GAG CAG	192
Gly Gln Ala Tyr Cys Tyr Asn Gly Met Cys Leu Thr Tyr Gln Glu Gln	
TGC CAG CAG CTG TGG GGA CCC GGA GCC CGA CCT GCC CCT GAC CTC TCC	240
Cys Gln Gln Leu Trp Gly Pro Gly Ala Arg Pro Ala Pro Asp Leu Cys	
TTC GAG AAG GTG AAT GTG GCA GGA GAC ACC TTT GGA AAC TGT CGA AAG	288

Phe Glu Lys Val Asn Val Ala Gly Asp Thr Phe Gly Asn Cys Gly Lys
 GAC ATG AAT GGT GAA CAC AGG AAG TGC AAC ATG AGA GAT GCG AAG TGT 336
 Asp Met Asn Gly Glu His Arg Lys Cys Asn Met Arg Asp Ala Lys Cys
 GCG AAG ATC CAG TGT CAG AGC TCT GAG GCC CCG CCC CTG GAG TCC AAC 384
 Gly Lys Ile Glu Cys Gln Ser Ser Glu Ala Arg Pro Leu Glu Ser Asn
 GCG GTG CCC ATT GAC ACC ACT ATC ATC ATG AAT GCG AGG CAG ATC CAG 432
 Ala Val Pro Ile Asp Thr Thr Ile Ile Met Asn Gly Arg Gln Ile Gln
 TGC CCG GGC ACC CAC GTC TAC CGA GGT CCT GAG GAG GAG GGT GAC ATG 480
 Cys Arg Gly Thr His Val Tyr Arg Gly Pro Glu Glu Glu Gly Asp Met
 CTG GAC CCA GGG CTG GTG ATG ACT GGA ACC AAG TGT GCC TAC AAC CAT 528
 Leu Asp Pro Gly Leu Val Met Thr Gly Thr Lys Cys Gly Tyr Asn His
 ATT TGC CTT GAG GGG CAG TGC AGG AAC ACC TCC TTC TTT GAA ACT GAA 576
 Ile Cys Leu Glu Gly Gln Cys Arg Asn Thr Ser Phe Phe Glu Thr Glu
 GGC TGT GGG AAG AAG TGC AAT GGC CAT GGG GTC TGT AAC AAC AAC CAG 624
 Gly Cys Gly Lys Lys Cys Asn Gly His Gly Val Cys Asn Asn Asn Gln
 AAC TGC CAC TGC CTG CCG GGC TGG GCC CCG CCC TTC TGC AAC ACA CCG 672
 Asn Cys His Cys Leu Pro Gly Trp Ala Pro Pro Phe Cys Asn Thr Pro
 GGC CAC GGG GGC AGT ATC GAC AGT GGG CCT ATG CCC CCT GAG AGT GTG 720
 Gly His Gly Gly Ser Ile Asp Ser Gly Pro Met Pro Pro Glu Ser Val

GGT CCT GTG GTA CCT GGA GTG TTG GTG GCC ATC TTG GTG CTG GCG GTC	768
Gly Pro Val Val Ala Gly Val Leu Val Ala Ile Leu Val Leu Ala Val	
CTC ATG CTG ATG TAC TAC TGC TGC AGA CAG AAC AAC AAA CTA GGC CAA	816
Leu Met Leu Met Tyr Tyr Cys Cys Arg Gln Asn Asn Lys Leu Gly Gln	
CTC AAG CCC TCA GCT CTC CCT TCC AAG CTG AGG CAA CAG TTC AGT TGT	864
Leu Lys Pro Ser Ala Leu Pro Ser Lys Leu Arg Gln Gln Phe Ser Cys	
CCC TTC AGG GTT TCT CAG AAC AGC GGG ACT GGT CAT GCC AAC CCA ACT	912
Pro Phe Arg Val Ser Gln Asn Ser Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr	
TTC AAG CCG GAA TTC CGG GCC CCC CAC AGC CCA CAC CAC CAT GAC AAG	960
Phe Lys Pro Glu Phe Arg Ala Pro His Ser Pro His His His Asp Lys	
GGC CAC CAA TTC CAC GGC CAC ACC CTC CTC CAC TCT GGG GAC GAC CCG	1008
Gly His Gln Phe His Gly His Thr Leu Leu His Ser Gly Asp Asp Pro	
GAT CCT CAC TGA GCTGACCACA ACAGCCACTA CAACTGCAGC CACTGGATCC	1060
Asp Pro His *	
ACGGCCACCC TGTCCTCCAC CCCAGGGACC ACCTGGATCC TCACAGAGCC GAGCACTATA	1120
GCCACCGTGA TGGTGGCCAC CCGTTCCACG GCCACCGCCT CCTCCACTCT GGGAACAGCT	1180
CACACCCCCA AAGTGGTGAC CACCATGGCC ACTATGCCCA CAGCCACTGC CTCCACGGTT	1240
CCCAGCTCGT CCACCGTGGG GACCACCGC ACCCCTGCAG TGCTCCCCAG CAGCCTGCCA	1300
ACCTTCAGCG TGTCCTACTGT GTCTCTCTCA GTCTCAGCA CCCTGAGACC CACTGGCTTC	1360
CCCAGCTCCC ACTTCTCTAC TCCCTGCTTC TCCAGGGCAT TTGACAGTT TTTCTCCCCC	1420
GGGAAGTCA TCTACAATAA GACCGACCGA GCGCGTGCC ATTTCTACGC AGTGTGCAAT	1480
CAGCACTGTG ACATTGACCG CTTCAGGGC GCCTGTCCCA CCTCCCCACC GCCAGTGTCC	1540

```

TCGCCCCCGC TGTCTCGCC CTCCTCGCC CCTGGCTGTG ACAATGCCAT CCTCTCCCG 1600
CAGGTGAATG AGACCTGGAC CCTGGAGAAC TGCACGGTGG CCAGGTGGGT GGGTGACAAC 1660
CGTGTCTGTC TGCTGGACCC AAAGCCTGTG GCCAACGTCA CCTGCGTGAA CAAGCACCTG 1720
CCCATCAAAG TGTCCGACCC GAGCCAGCCC TGTGACTTCC ACTATGAGTG CGAGTGCATC 1780
TGCAGCATGT GGGGCGGCTC CCACTATTCC ACCTTTGACG GCACCTCTTA CACCTTCCCG 1840
GGCAACTGCA CCTATGTCT CATGAGAGAG ATCCATGCAC GCTTTGGGAA TGTACGCTC 1900
TACCTGGACA ACCACTACTG CACGGCTCTT GCACTGCCG CTGCGGCGCG CTGCCCCCGC 1960
GCCCTCAGCA TCCACTAGAA GTCCATGGAT ATCGTCTCA CTGTACCAT GGTGCATGG 2020
AAGGAGGAGG GCCTGATCCT GTTTGACCAA ATTCCGGTGA GCAGCGGTTT CAGCAAGAAC 2080
GGCGTGCTTG TGTCTGTCT GGGGACCACC ACCATGGTG TGGAGATTCC TGGCTGGGC 2140
GTGAGCGTCA CCTTCAATGG CGAAGTCTC CAGGCGCGGC TGGCTAGAG CCTCTTCCAC 2200
AACAACACCG AGGGCCAGTG CCGGACCTCC ACCAACAACC AGAGGGACGA CTGTCTCCAG 2260
CGGGACGGAA CCACTGCCCC CAGTTGCAAG GACATGGCA AGACGTGGCT GGTCCCCGAC 2320
AGCAGAAAGG ATGGCTGCTG GGGCCGACT GGCACACCCC CCACTGCCAG CCCCCGAGCC 2380
CCGGTGTCTA GCACACCCAC CCCC 2404

```

SEQ ID NO: 26:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 339 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 26:

```

Cys Cys His Gln Cys Lys Leu Leu Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu
1           5           10           15
Gln Ala Arg Gln Cys Asp Leu Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro

```

	20		25		30	
His	Cys	Pro	Thr	Asn	Phe	Tyr
	35		40		45	
Gly	Gln	Ala	Tyr	Cys	Tyr	Asn
	50		55		60	
Cys	Gln	Gln	Leu	Trp	Gly	Pro
	65		70		75	
Phe	Glu	Lys	Val	Asn	Val	Ala
	85		90		95	
Asp	Met	Asn	Gly	Glu	His	Arg
	100		105		110	
Gly	Lys	Ile	Gln	Cys	Gln	Ser
	115		120		125	
Ala	Val	Pro	Ile	Asp	Thr	Thr
	130		135		140	
Cys	Arg	Gly	Thr	His	Val	Tyr
	145		150		155	
Leu	Asp	Pro	Gly	Leu	Val	Met
	165		170		175	
Ile	Cys	Leu	Glu	Gly	Gln	Cys
	180		185		190	
Gly	Cys	Gly	Lys	Lys	Cys	Asn
	195		200		205	
Asn	Cys	His	Cys	Leu	Pro	Gly
	210		215		220	
Gly	His	Gly	Gly	Ser	Ile	Asp
	225		230		235	
Gly	Pro	Val	Val	Ala	Gly	Val
	245		250		255	

Leu Met Leu Met Tyr Tyr Cys Cys Arg Gln Asn Asn Lys Leu Gly Gln
 260 265 270
 Leu Lys Pro Ser Ala Leu Pro Ser Lys Leu Arg Gln Gln Phe Ser Cys
 275 280 285
 Pro Phe Arg Val Ser Gln Asn Ser Gly Thr Gly His Ala Asn Pro Thr
 290 295 300
 Phe Lys Pro Glu Phe Arg Ala Pro His Ser Pro His His His Asp Lys
 305 310 315 320
 Gly His Gln Phe His Gly His Thr Leu Leu His Ser Gly Asp Asp Pro
 325 330 335
 Asp Pro His
 339

SEQ ID NO: 27:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

- (A) LENGTH: 453 base pairs
- (B) TYPE: nucleic acid
- (C) STRANDEDNESS: not relevant
- (D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: cDNA

(iii) HYPOTHETICAL: NO

(iv) ANTI-SENSE: NO

(vii) IMMEDIATE SOURCE

(B) CLONE: JM109(pM18-24N)

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 27:

C GGA GCT GCC ACT GGG CAC CCC TTT CCC AAA GTG TTC AAT GGA TGC

Gly Ala Ala Thr Gly His Pro Phe Pro Lys Val Phe Asn Gly Cys

AAC AGG AGG GAG CTG GAC AGG TAT CTG CAG TCA GGT GGT GGA ATG TGT 94
 Asn Arg Arg Glu Leu Asp Arg Tyr Leu Gln Ser Gly Gly Gly Met Cys

CTC TCC AAC ATG CCA GAC ACC AGG ATG TTG TAT GGA GGC CCG AGG TGT 142
 Leu Ser Asn Met Pro Asp Thr Arg Met Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Cys

GGG AAC GGG TAT CTG GAA GAT GGG GAA GAG TGT GAC TGT GGA GAA GAA 190
 Gly Asn Gly Tyr Leu Glu Asp Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Glu

GAG GAA TGT AAC AAC CCC TGC TGC AAT GCC TCT AAT TGT ACC CTG AGG 238
 Glu Glu Cys Asn Asn Pro Cys Cys Asn Ala Ser Asn Cys Thr Leu Arg

CCG GCG GCG GAG TGT GCT CAC GGC TCC TGC TGC CAC CAG TGT AAG CTG 286
 Pro Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys His Glu Cys Lys Leu

TTG GCT CCT GGG ACC CTG TGC CGC GAG CAG GCC AGG CAG TGT GAC CTC 334
 Leu Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu Gln Ala Arg Gln Cys Asp Leu

CCG GAG TTC TGT ACG GGC AAG TCT CCC CAC TGC CCT ACC AAC TTC TAC 382
 Pro Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr

CAG ATG GAT GGT ACC CCC TGT GAG GGC GGC CAG GCC TAC TGC TAC AAC 430
 Gln Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln Ala Tyr Cys Tyr Asn

GGC ATG TGC CTC ACC TAC CAG GA 453
 Gly Met Cys Leu Thr Tyr Gln

INFORMATION FOR SEQ ID NO: 28:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 150 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 28:

Gly Ala Ala Thr Gly His Pro Phe Pro Lys Val Phe Asn Gly Cys Asn
 1 5 10 15
 Arg Arg Glu Leu Asp Arg Tyr Leu Gln Ser Gly Gly Gly Met Cys Leu
 20 25 30
 Ser Asn Met Pro Asp Thr Arg Met Leu Tyr Gly Gly Arg Arg Cys Gly
 35 40 45
 Asn Gly Tyr Leu Glu Asp Gly Glu Glu Cys Asp Cys Gly Glu Glu Glu
 50 55 60
 Glu Cys Asn Asn Pro Cys Cys Asn Ala Ser Asn Cys Thr Leu Arg Pro
 65 70 75 80
 Gly Ala Glu Cys Ala His Gly Ser Cys Cys His Glu Cys Lys Leu Leu
 85 90 95
 Ala Pro Gly Thr Leu Cys Arg Glu Gln Ala Arg Glu Cys Asp Leu Pro
 100 105 110
 Glu Phe Cys Thr Gly Lys Ser Pro His Cys Pro Thr Asn Phe Tyr Glu
 115 120 125
 Met Asp Gly Thr Pro Cys Glu Gly Gly Gln Ala Tyr Cys Tyr Asn Gly
 130 135 140
 Met Cys Leu Thr Tyr Glu
 145 150

請求の範囲

1. 細胞の融合または接着または凝集に関わる蛋白質であるメルトリン。
2. マウスのメルトリンである、請求項1記載のメルトリン。
3. ヒトのメルトリンである、請求項1記載のメルトリン。
4. それぞれ、図2a～図2j、図3a～図3j及び図4a～図4iに示されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする、メルトリン α 、 β 及び γ のいずれかである、請求項1ないし2記載のメルトリン。
5. それぞれ、図12a～図12bもしくは図15a～図15fもしくは図23a～図23b、図16もしくは図17a～図17c及び図13a～図13dに示されたアミノ酸配列を含むことを特徴とする、メルトリン α 、 β 及び γ のいずれかである、請求項1または3記載のメルトリン。
6. 細胞の融合または接着または凝集に関わる蛋白質であるメルトリンの一部分を少なくとも含むポリペプチド。
7. メルトリンのメタロプロテアーゼ領域、デイスインテグリン領域及びシステイン・リッチ領域を少なくとも含む、請求項6に記載のポリペプチド。
8. メルトリンのデイスインテグリン領域及びシステイン・リッチ領域を少なくとも含む、請求項6記載のポリペプチド。
9. メルトリンの細胞内領域、膜貫通領域、前駆体領域、メタロプロテアーゼ領域、デイスインテグリン領域、融合ペプチド様配列及びシステイン・リッチ領域並びにそれらより選ばれる任意の領域を任意の順序で結合させた結合物からなる群から選択される、請求項6記載のポリペプチド。

10. メルトリンのメタロプロテアーゼ領域、ディスインテグリン領域の一部分のアミノ酸配列を有する請求項6に記載のポリペプチド。

11. 図2a～図2j、図3a～図3j、図4a～図4i、図12a～図12b、図15a～図15f、図23a～図23b、図16、図17a～図17c又は図13a～図13dに示されたアミノ酸配列の少なくとも一部分を含む請求項6に記載のポリペプチド。

12. 前記各領域が、それぞれ下記より選ばれるいずれかのアミノ酸配列を本質的に含む請求項7ないし10いずれかに記載のポリペプチド。

前駆体領域：

- 1) 図2a～図2jのN末端より数えて1番目のM e tから205番目のA r gまでのアミノ酸配列
- 2) 図3a～図3jのN末端より数えて1番目のM e tから204番目のA r gまでのアミノ酸配列
- 3) 図4a～図4iのN末端より数えて1番目のM e tから205番目のA r gまでのアミノ酸配列
- 4) 図15a～図15fのN末端より数えて1番目のG l yから155番目のA r gまでのアミノ酸配列

メタロプロテアーゼ領域：

- 1) 図2a～図2jのN末端より数えて206番目のG l uから414番目のP r oまでのアミノ酸配列
- 2) 図3a～図3jのN末端より数えて205番目のG l uから409番目のP r oまでのアミノ酸配列
- 3) 図4a～図4iのN末端より数えて206番目のA l aから406番目のP r oまでのアミノ酸配列

- 4) 図15a～図15fのN末端より数えて156番目のGluから364番目のProまでのアミノ酸配列
- 5) 図17a～図17cのN末端より数えて1番目のGlyから36番目のProまでのアミノ酸配列
- 6) 図13a～図13dのN末端より数えて1番目のAlaから40番目のProまでのアミノ酸配列

ディスインテグリン領域：

- 1) 図2a～図2jのN末端より数えて420番目のPheから509番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 2) 図3a～図3jのN末端より数えて415番目のTyrから504番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 3) 図4a～図4iのN末端より数えて412番目のTyrから502番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 4) 図12a～図12bのN末端より数えて1番目のLysから36番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 5) 図15a～図15fのN末端より数えて370番目のPheから459番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 6) 図16のN末端より数えて1番目のGlyから77番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 7) 図17a～図17cのN末端より数えて42番目のTyrから131番目のGlyまでのアミノ酸配列
- 8) 図13a～図13dのN末端より数えて46番目のTyrから136番目のGlyまでのアミノ酸配列

システイン・リッチ領域：

- 1) 図2 a～図2 jのN末端より数えて510番目のH i sから706番目のG l yまでのアミノ酸配列
- 2) 図3 a～図3 jのN末端より数えて505番目のT h rから706番目のP r oまでのアミノ酸配列
- 3) 図4 a～図4 iのN末端より数えて503番目のT y rから694番目のA l aまでのアミノ酸配列
- 4) 図12 a～図12 bのN末端より数えて37番目のH i sから107番目のL y sまでのアミノ酸配列
- 5) 図15 a～図15 fのN末端より数えて460番目のH i sから656番目のG l nまでのアミノ酸配列
- 6) 図16のN末端より数えて78番目のT h rから131番目のA r gまでのアミノ酸配列
- 7) 図17 a～図17 cのN末端より数えて132番目のT h rから330番目のP r oまでのアミノ酸配列
- 8) 図13 a～図13 dのN末端より数えて137番目のT y rから322番目のS e rまでのアミノ酸配列

融合ペプチド様配列：

- 1) 図2 a～図2 jのN末端より数えて585番目のG l yから607番目のG l uまでのアミノ酸配列
- 2) 図15 a～図15 fのN末端より数えて535番目のG l yから557番目のG l nまでのアミノ酸配列

膜貫通領域：

- 1) 図2 a～図2 jのN末端より数えて707番目のL e uから727番目のL e uまでのアミノ酸配列

- 2) 図3 a～図3 jのN末端より数えて707番目のValから729番目のArgまでのアミノ酸配列
- 3) 図4 a～図4 iのN末端より数えて695番目のLeuから714番目のIleまでのアミノ酸配列
- 4) 図23 a～図23 bのN末端より数えて74番目のLeuから94番目のLeuまでのアミノ酸配列
- 5) 図17 a～図17 cのN末端より数えて331番目のValから348番目のMetまでのアミノ酸配列

細胞内領域：

- 1) 図2 a～図2 jのN末端より数えて728番目のLysから903番目のLysまでのアミノ酸配列
 - 2) 図3 a～図3 jのN末端より数えて730番目のGlnから920番目のIleまでのアミノ酸配列
 - 3) 図4 a～図4 iのN末端より数えて715番目のPheから845番目のThrまでのアミノ酸配列
 - 4) 図23 a～図23 bのN末端より数えて95番目のLysから207番目のLeuまでのアミノ酸配列
 - 5) 図17 a～図17 cのN末端より数えて349番目のTyrから394番目のLysまでのアミノ酸配列
13. 請求項1ないし3のいずれかに記載のメルトリンをコードする塩基配列を含むDNA。
14. 請求項4記載のメルトリンをコードする塩基配列を含むDNA。
15. 請求項5記載のメルトリンをコードする塩基配列を含むDNA。

A。

16. 以下より選ばれるいずれかの塩基配列を含む請求項14に記載のDNA。

- 1) 図5a～図5jの塩基番号221～2929
- 2) 図6a～図6hの塩基番号63～2822
- 3) 図7a～図7eの塩基番号69～2603

17. 以下より選ばれるいずれかの塩基配列を含む請求項15に記載のDNA。

- 1) 図12a～図12bの塩基番号1～321
- 2) 図15a～図15fの塩基番号1～2058
- 3) 図23a～図23bの塩基番号3～623
- 4) 図16の塩基番号1～393
- 5) 図17a～図17cの塩基番号2～1183
- 6) 図13a～図13dの塩基番号1～966

18. 請求項6記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含むDNA。

19. 請求項7ないし10又は12のいずれか記載のポリペプチドをコードする塩基配列を含むDNA。

20. 図5a～図5j、図6a～図6h、図7a～図7e、図12a～図12b、図15a～図15f、図23a～図23b、図16、図17a～図17c、図13a～図13dに示されたいずれかの塩基配列の一部である請求項18記載のDNA。

21. 下記より選ばれるいずれかの塩基番号で示される塩基配列もしくは下記より選ばれるいずれか1つ以上の塩基番号で示される塩基配

列が任意の順序で結合した塩基配列を本質的に含む請求項 19 記載の D
NA。

- (1) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 2 2 1 ～ 8 3 5
- (2) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 8 3 6 ～ 1 4 6 2
- (3) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 1 4 7 8 ～ 1 7 4 7
- (4) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 1 7 4 8 ～ 2 3 3 8
- (5) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 2 3 3 9 ～ 2 4 0 1
- (6) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 1 9 7 3 ～ 2 0 4 1
- (7) 図 5 a ～ 図 5 j の塩基番号 2 4 0 2 ～ 2 9 2 9
- (8) 図 6 a ～ 図 6 h の塩基番号 6 3 ～ 6 7 4
- (9) 図 6 a ～ 図 6 h の塩基番号 6 7 5 ～ 1 2 8 9
- (10) 図 6 a ～ 図 6 h の塩基番号 1 3 0 5 ～ 1 5 7 4
- (11) 図 6 a ～ 図 6 h の塩基番号 1 5 7 5 ～ 2 1 8 0
- (12) 図 6 a ～ 図 6 h の塩基番号 2 1 8 1 ～ 2 2 4 9
- (13) 図 6 a ～ 図 6 h の塩基番号 2 2 5 0 ～ 2 8 2 2
- (14) 図 7 a ～ 図 7 c の塩基番号 6 9 ～ 6 8 3
- (15) 図 7 a ～ 図 7 c の塩基番号 6 8 4 ～ 1 2 9 2
- (16) 図 7 a ～ 図 7 c の塩基番号 1 3 0 2 ～ 1 5 7 4
- (17) 図 7 a ～ 図 7 c の塩基番号 1 5 7 5 ～ 2 1 5 0
- (18) 図 7 a ～ 図 7 c の塩基番号 2 1 5 1 ～ 2 2 1 0
- (19) 図 7 a ～ 図 7 c の塩基番号 2 2 1 1 ～ 2 6 0 3
- (20) 図 1 2 a ～ 図 1 2 b の塩基番号 1 ～ 1 0 8
- (21) 図 1 2 a ～ 図 1 2 b の塩基番号 1 0 9 ～ 3 2 1
- (22) 図 1 5 a ～ 図 1 5 f の塩基番号 1 ～ 4 6 5
- (23) 図 1 5 a ～ 図 1 5 f の塩基番号 4 6 6 ～ 1 0 9 2
- (24) 図 1 5 a ～ 図 1 5 f の塩基番号 1 1 0 8 ～ 1 3 7 7

- (25) 図 1 5 a ～ 図 1 5 f の塩基番号 1 3 7 8 ～ 1 9 6 8
- (26) 図 2 3 a ～ 図 2 3 b の塩基番号 3 ～ 2 2 1
- (27) 図 2 3 a ～ 図 2 3 b の塩基番号 2 2 2 ～ 2 8 4
- (28) 図 2 3 a ～ 図 2 3 b の塩基番号 2 8 5 ～ 6 2 3
- (29) 図 1 6 の塩基番号 1 ～ 2 3 1
- (30) 図 1 6 の塩基番号 2 3 2 ～ 3 9 3
- (31) 図 1 7 a ～ 図 1 7 c の塩基番号 2 ～ 1 0 9
- (32) 図 1 7 a ～ 図 1 7 c の塩基番号 1 2 5 ～ 3 9 4
- (33) 図 1 7 a ～ 図 1 7 c の塩基番号 3 9 5 ～ 9 9 1
- (34) 図 1 7 a ～ 図 1 7 c の塩基番号 9 9 2 ～ 1 0 4 5
- (35) 図 1 7 a ～ 図 1 7 c の塩基番号 1 0 4 6 ～ 1 1 8 3
- (36) 図 1 3 a ～ 図 1 3 d の塩基番号 1 ～ 1 2 0
- (37) 図 1 3 a ～ 図 1 3 d の塩基番号 1 3 6 ～ 4 0 8
- (38) 図 1 3 a ～ 図 1 3 d の塩基番号 4 0 9 ～ 9 6 6
- (39) 図 1 5 a ～ 図 1 5 f の塩基番号 1 6 0 3 ～ 1 6 7 1

2 2. 請求項 1 3 ないし 2 1 のいずれか一項に記載の DNA に対するアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体。

2 3. 請求項 1、2、3、4 もしくは 5 のいずれかに記載のメルトリン又は請求項 6、7、8、9、10、11 もしくは 12 のいずれかに記載のポリペプチドを認識する抗体。

2 4. 請求項 1、2、3、4 もしくは 5 のいずれかに記載のメルトリン、又はその一部を抗原として得られる抗体。

2 5. 請求項 6、7、8、9、10、11 もしくは 12 のいずれかに記載のポリペプチド又はそれらの断片を抗原として得られる抗体。

2 6. 中和抗体である請求項 2 3、2 4 又は 2 5 のいずれかに記載

の抗体。

27. モノクローナル抗体である請求項23、24、25又は26のいずれかに記載の抗体。

28. 少なくとも、請求項13ないし17のいずれかに記載のDNAを含有するベクター。

29. 少なくとも、請求項18ないし21のいずれかに記載のDNAを含有するベクター。

30. 請求項28に記載のベクターによる形質転換体。

31. 請求項29に記載のベクターによる形質転換体。

32. 真核細胞である請求項30に記載の形質転換体。

33. 大腸菌である請求項30に記載の形質転換体。

34. 真核細胞である請求項31に記載の形質転換体。

35. 大腸菌である請求項31に記載の形質転換体。

36. 請求項30、32又は33のいずれかに記載の形質転換体を培養することから成る、請求項1、2、3、4又は5のいずれかに記載のメルトリンの製造方法。

37. 請求項31、34又は35のいずれかに記載の形質転換体を培養することから成る、請求項6、7、8、9、10、11又は12のいずれかに記載のポリペプチドの製造方法。

38. 請求項4または5いずれかに記載のメルトリンをコードする塩基配列に相補的な塩基配列とハイブリダイズする塩基配列によりコードされるアミノ酸配列を有するメルトリン。

39. 請求項12に記載のポリペプチドをコードする塩基配列に相補的な塩基配列とハイブリダイズする塩基配列によりコードされるアミノ酸配列を有するポリペプチド。

40. 請求項1に記載のメルトリンをコードする塩基配列であって、

以下より選ばれるいずれかの塩基番号で示された塩基配列に相補的な塩基配列とハイブリダイズする塩基配列を含むDNA。

- 1) 図5 a～図5 jの塩基番号221～2929
- 2) 図5 a～図5 jの塩基番号1478～1747
- 3) 図6 a～図6 hの塩基番号63～2822
- 4) 図6 a～図6 hの塩基番号1305～1574
- 5) 図7 a～図7 eの塩基番号69～2603
- 6) 図7 a～図7 eの塩基番号1302～1574
- 7) 図12 a～図12 bの塩基番号1～321
- 8) 図15 a～図15 fの塩基番号1～2058
- 9) 図15 a～図15 fの塩基番号1108～1377
- 10) 図23 a～図23 bの塩基番号3～623
- 11) 図16の塩基番号1～393
- 12) 図17 a～図17 cの塩基番号2～1183
- 13) 図17 a～図17 cの塩基番号125～394
- 14) 図13 a～図13 dの塩基番号1～966
- 15) 図13 a～図13 dの塩基番号136～408

41. 請求項6に記載のポリペプチドをコードする塩基配列であって、以下より選ばれるいずれかの塩基番号で示された塩基配列の一部に相補的な塩基配列とハイブリダイズする塩基配列を有するDNA。

- 1) 図5 a～図5 jの塩基番号221～835
- 2) 図5 a～図5 jの塩基番号836～1462
- 3) 図5 a～図5 jの塩基番号1478～1747
- 4) 図5 a～図5 jの塩基番号1748～2338
- 5) 図5 a～図5 jの塩基番号2339～2401

- 6) 図5 a～図5 jの塩基番号1 9 7 3～2 0 4 1
- 7) 図5 a～図5 jの塩基番号2 4 0 2～2 9 2 9
- 8) 図6 a～図6 hの塩基番号6 3～6 7 4
- 9) 図6 a～図6 hの塩基番号6 7 5～1 2 8 9
- 1 0) 図6 a～図6 hの塩基番号1 3 0 5～1 5 7 4
- 1 1) 図6 a～図6 hの塩基番号1 5 7 5～2 1 8 0
- 1 2) 図6 a～図6 hの塩基番号2 1 8 1～2 2 4 9
- 1 3) 図6 a～図6 hの塩基番号2 2 5 0～2 8 2 2
- 1 4) 図7 a～図7 eの塩基番号6 9～6 8 3
- 1 5) 図7 a～図7 eの塩基番号6 8 4～1 2 9 2
- 1 6) 図7 a～図7 eの塩基番号1 3 0 2～1 5 7 4
- 1 7) 図7 a～図7 eの塩基番号1 5 7 5～2 1 5 0
- 1 8) 図7 a～図7 eの塩基番号2 1 5 1～2 2 1 0
- 1 9) 図7 a～図7 eの塩基番号2 2 1 1～2 6 0 3
- 2 0) 図1 2 a～図1 2 bの塩基番号1～1 0 8
- 2 1) 図1 2 a～図1 2 bの塩基番号1 0 9～3 2 1
- 2 2) 図1 5 a～図1 5 fの塩基番号1～4 6 5
- 2 3) 図1 5 a～図1 5 fの塩基番号4 6 6～1 0 9 2
- 2 4) 図1 5 a～図1 5 fの塩基番号1 1 0 8～1 3 7 7
- 2 5) 図1 5 a～図1 5 fの塩基番号1 3 7 8～1 9 6 8
- 2 6) 図2 3 a～図2 3 bの塩基番号3～2 2 1
- 2 7) 図2 3 a～図2 3 bの塩基番号2 2 2～2 8 4
- 2 8) 図2 3 a～図2 3 bの塩基番号2 8 5～6 2 3
- 2 9) 図1 6の塩基番号1～2 3 1
- 3 0) 図1 6の塩基番号2 3 2～3 9 3
- 3 1) 図1 7 a～図1 7 cの塩基番号2～1 0 9

- 32) 図17a～図17cの塩基番号125～394
- 33) 図17a～図17cの塩基番号395～991
- 34) 図17a～図17cの塩基番号992～1045
- 35) 図17a～図17cの塩基番号1046～1183
- 36) 図13a～図13dの塩基番号1～120
- 37) 図13a～図13dの塩基番号136～408
- 38) 図13a～図13dの塩基番号409～966
- 39) 図15a～図15fの塩基番号1603～1671

42. 請求項1に記載のメルトリン又は請求項6に記載のポリペプチドを有効成分とすることを特徴とする医薬組成物。

43. メルトリンに対するアンタゴニストを有効成分とすることを特徴とする医薬組成物。

44. 前記アンタゴニストが請求項6ないし12いずれかに記載のポリペプチドである請求項43に記載の医薬組成物。

45. 前記アンタゴニストが請求項22に記載のアンチセンスオリゴヌクレオチドおよびその誘導体である請求項43に記載の医薬組成物。


46. 前記アンタゴニストが請求項26又は27いずれかに記載の抗体である請求項45に記載の医薬組成物。

47. 骨吸収抑制作用を有する請求項42ないし46いずれかに記載の医薬組成物。

48. 骨粗鬆治療剤又は高カルシウム血症治療剤である請求項47記載の医薬組成物。

1a

[illegible]

 1b

Ma	HRGVGNARK	NSIGEAHAT	PFEDKFEFG	STSSGIRG	DNQGLTVGIL	VSILCLLAG	FVYVKKRKTLL	HRGFTHKKT	THEKLRVME	SRPSPGPHLG	762
MS2	NH--AVGCHKR	DEIGHKGRF	PNVQ----R	LAEVSDEQAL	STSLPVSVVV	ULVILVAVV	IVAGIVIRK	APRQIORSV	APKPIS---	-----	707
Fa	MENSTENLG	HEGIGDGTAT	ENGKEGTEG	STSGFPPPS	STPTAPPKPT	QTTASSENIL	ALIGIILVI	LLLVICAI	CLGIPAEEL	PPPEEEAGE	783
Ma	QAHHTPGKGL	LMNRAPHENT	PKDRHSLKCO	MNDISRLDA	RAVPOLQSPQ	RVLLPLHOTI	RAPSGPAREL	PASPAVRQAO	GIRKSSSIOK	ADPLSRT	862
MS2	---GLSNPLF	YTRDSSL-PA	KNRPDPSET	VSTNOPERPI	AKPKRP----	-----PPAE	PGAVSSS--	VPVYAPKIP	NOFTDQETL	ELKPKQV	792
Fa	LEERPEPEPE	PEEEEAEE	D								804
Ma	SRITSALVRT	PGQEPHRS	APIRAPPKHQ	SPRSHNAYI	K						903
MS2	KPTFAPPTPP	VKPGTGATV	GATOGGGPK	KALKVP	IQK- R						832

[X] 2 a

190	200	210	220	230	240
CGCGGGCCCCCGAAGCAGCTGCACGCCAGCGCGGACAA	ATGGCAGAGCGCGCGCGCG				
			M	A	E R P A R
					7
250	260	270	280	290	300
GGCGGGCCCCCGCGCCCTCCTGCTGGCCCTGGCTGGGGCCCTGCTGGCGCCCCG					
R A P P A R A L L L A L A G A L L A P R					27
310	320	330	340	350	360
TGCAGCCCGAGGGATGAGTTTGTGGGACCAGAGAGAGCTTACGAAGTGGCCAGAGCCTC					
A A R G M S L W D Q R G A Y E V A R A S					47
370	380	390	400	410	420
CCTTCTGAGCAAGGACCCCTGGGATCCCAGGACAGAGCATCCCAGCCAAGGATCATCCAGA					
L L S K D P G I P G Q S I P A K D H P D					67
430	440	450	460	470	480
CGTGCTGACTGTGCAACTGCAGCTGGAGAGCCGAGACCTGATCCTCAGCCTGGAAGGAA					
V L T V Q L Q L E S R D L I L S L E R N					87

2 b

490	500	510	520	530	540
TGAGGACTCATTGCCAATGGCTTCACGGAGACCCATTATCTGCAAGATGGTACTGATGT					
E G L I A N G F T E T H Y L Q D G T D V					107
550	560	570	580	590	600
CTCTCTCACTCGAAATCACACGGGATCATTTGTTACTACCATGGACATGTGCAAGGAGATGC					
S L T R N H T D H C Y Y H G H V Q G D A					127
610	620	630	640	650	660
TGCATCAGTGGTCAGCCTCAGTACTTGCTCTGATCTCCGGGGACTTATCATGTTTGAAAA					
A S V V S L S T C S D L R G L I M F E N					147
670	680	690	700	710	720
TAAACGTACAGCTTAGAGCCCAATGAAAAACACCACTGACAGCTACAAACTCGTCCCAGC					
K T Y S L E P M K N T T D S Y K L V P A					167
730	740	750	760	770	780
TGAGAGCATGACGAACATCCAAGGGCTGTGTGGGTACAGCATAACAAGTCCAACCTCAC					
E S M T N I Q G L C G S Q H N K S N L T					187

2 c

790 800 810 820 830 840
CATGGAAGATGTCTCCCTGGAACCTCTCAATGCGGGCAAGAAGGCATAAGAGAGAGAC
M E D V S P G T S Q M R A R R H K R E T 207

850 860 870 880 890 900
CCTTAAGATGACCAAGTACGTAGAGCTGGTTATTGTGGCAGACAACAGAGAGTTTCAGAG
L K M T K Y V E L V I V A D N R E F Q R 227

910 920 930 940 950 960
GCAAGGAAAGACCTGGAGAAAGTTAAGCAGCGATTAAATAGAGATCGCCAATCAGCTTGA
Q G K D L E K V K Q R L I E I A N H V D 247

970 980 990 1000 1010 1020
CAAGTTTTACAGACCACTGAACATCCGGATCGTGGTAGGAGTGGAAGTGTGGAATGA
K F Y R P L N I R I V L V G V E V W N D 267

1030 1040 1050 1060 1070 1080
CATCGACAAATGCTCTATAAGCCAGGACCCATTACACGAGCTCCATGAGTTTCTAGACTG
I D K C S I S Q D P F T R L H E F L D W 287

図 2 d

1090	1100	1110	1120	1130	1140
GAGAAAGATAAAGCTTCTACCTCGAAATCCACGACAATGCTCAGCTTATCAGTGGGGT					
R K I K L L P R K S H D N A Q L I S G V					307
1150	1160	1170	1180	1190	1200
TTATTCCAAGGAACCATCGGCATGGCACCCATCATGAGCATGTGCACTGCAGAACA					
Y F Q G T T I G M A P I M S M C T A E Q					327
1210	1220	1230	1240	1250	1260
GTCTGGAGGAGTTGTCATGGACCATTCAGACAGCCCCCTTGGTGCCGAGTGACCTTGGC					
S G G V V M D H S D S P L G A A V T L A					347
1270	1280	1290	1300	1310	1320
ACATGAGCTGGGCCACAACCTTCGGGATGAACCATGACACACTGGAGAGGGGCTGCAGCTG					
H E L G H N F G M N H D T L E R G C S C					367
1330	1340	1350	1360	1370	1380
CAGAATGGCCGCAGAGAAAGGAGGCTGCATCATGAACCCGTCACGGGTTCCCATTTCCC					
R M A A E K G G C I M N P S T G F P F P					387

[X] 2 e

1390 1400 1410 1420 1430 1440
CATGGTGTTCAGCAGCTGCAGCAGGAAGGACCTGGAGGCTAGCCTGGAGAAAGGCATGGG
M V F S S C S R K D L E A S L E K G M G 407

1450 1460 1470 1480 1490 1500
GATGTGCCTCTTCAACCTACCAGAGGTCAAGCAGGCCCTTTGGGGGCCGGAAGTGTGGA
M C L F N L P E V K Q A F G G R K C G N 427

1510 1520 1530 1540 1550 1560
TGGCTATGTGGAAGAGGAGAGAGTGTGACTGCGGAGAACCGGAGGAATGCACGAATCG
G Y V E E G E E C D C G E P E E C T N R 447

1570 1580 1590 1600 1610 1620
CTGCTGTAACGCTACCACTGTACTCTGAAGCCAGATGCTGTGTGCGCGCACGGGCAGTG
C C N A T T C T L K P D A V C A H G Q C 467

1630 1640 1650 1660 1670 1680
CTGTGAAGACTGTCAGCTGAAGCCTCCAGGAACTGCATGCAGGGGCTCCAGCAACTCCTG
C E D C Q L K P P G T A C R G S S N S C 487

2 f

1690 1700 1710 1720 1730 1740
 TGACCTCCAGAAATTCTGCACAGGACTGCCCTCACTGTCCAGCCAATGTGTACCTACA
 D L P E F C T G T A P H C P A N V Y L H 507

1750 1760 1770 1780 1790 1800
 TGATGGCCACCCGTGTCAGGGCGTGGTACTGTCTACAACGGCATCTGCCAGACCCA
 D G H P C Q G G V D G Y C Y N G I C Q T H 527

1810 1820 1830 1840 1850 1860
 TGAGCAGCAGTGTGCACCGCTCTGGGGACCAGGTGCTAAACCGGCTCCTGGCATCTGCTT
 E Q Q C V T L W G P G A K P A P G I C F 547

1870 1880 1890 1900 1910 1920
 TGAGCGAGTCAACTCTGCAGGAGATCCTTATGGTAACTGTGGCAAAGACTCCAAGAGCGC
 E R V N S A G D P Y G N C G K D S K S A 567

1930 1940 1950 1960 1970 1980
 CTTGCCCCAAATGTGAGCTGAGAGATGCCAAGTGTGGGAAAATCCAGTGTCAAGGTGGTGC
 F A K C E L R D A K C G K I Q C Q G G A 587

[X] 2 g

1990	2000	2010	2020	2030	2040
AAGCCGACCTGTCATTGGTACCAATGCTGTTTCCATAGAAACAATAATCCACAGCAGGA					
S R P V I G T N A V S I E T N I P Q Q E					607
2050	2060	2070	2080	2090	2100
AGGAGGTCGGATTCTGTGCCGGGGACCCATGTGTACTTGGGTGATGACATGCCAGACCC					
G G R I L C R G T H V Y L G D D M P D P					627
2110	2120	2130	2140	2150	2160
AGGGCTTGCTTGCAGGAACAAAGTGTGCAGAGGAAATACTGCCTCAATCGTCGATG					
G L V L A G T K C A E G K I C L N R R C					647
2170	2180	2190	2200	2210	2220
TCAGAAATACAGTGTCTTCGGCGGTTCAACAAGTGTGCCATGCAGTGCCACGGCCGAGGGGT					
Q N I S V F G G V H K C A M Q C H G R G V					667
2230	2240	2250	2260	2270	2280
ATGTAACACAGGAAGAATTGCCACTGTGAAGCCCCACTGGGCTCCACCCCTTCTGTGACAA					
C N N R K N C H C E A H W A P P F C D K					687

☒ 2 h

2290	2300	2310	2320	2330	2340
GTTTGGCTTTGGAGGAAGCACAGACAGTGGTCCCATCAGGCAAGCAGATAACCAGGGCTT					
F G F G G S T D S G P I R Q A D N Q G L					707
2350	2360	2370	2380	2390	2400
GACTGTAGGAATCCTGTGAGCATCCTGTGTCTGCTGTGCTGGATTGTGGTGTATCT					
T V G I L V S I L C L L A A G F V V Y L					727
2410	2420	2430	2440	2450	2460
CAAAAGGAAGACGTTGATGCGGCTGCTGTTTCACACATAAAAAACCACCATGGAAAAGCT					
K R K T L M R L L F T H K K T T M E K L					747
2470	2480	2490	2500	2510	2520
AAGGTGTGCACCCCTTCCCGGACACCCAGTGGCCCTCACCTTGGCCAGGCTCACCACAC					
R C V H P S R T P S G P H L G Q A H H T					767
2530	2540	2550	2560	2570	2580
CCCCGGAAAGGCCTGTGATGAACCGGGCACCATTTCAATACCCCAAGGACAGGCA					
P G K G L L M N R A P H F N T P K D R H					787

[X] 2 i

2590	2600	2610	2620	2630	2640
CTCGCTGAATGCCAGAACATGGACATCAGCAGGCCCTCGACGCTCGAGCCGTCCACACA					
S L K C Q N M D I S R P L D A R A V P Q					807
2650	2660	2670	2680	2690	2700
GCTTCAGTCACCTCAGCGAGTGCTCCTGCCTCTCCACCAGACCCACGTGCACCCAGTGG					
L Q S P Q R V L L P L H Q T P R A P S G					827
2710	2720	2730	2740	2750	2760
CCCTGCCAGGCCCTGCCCGCAGTCCTGCAGTCAGGCAGGCCCGCAGGCATTCGAAACCC					
P A R P L P A S P A V R Q A Q G I R K P					847
2770	2780	2790	2800	2810	2820
CAGTCCTCCTCAGAAGCCTCTGCCCTGCTGATCCACTGAGCAGGACTTCTCGGCTCACTAG					
S P P Q K P L P A D P L S R T S R L T S					867
2830	2840	2850	2860	2870	2880
TGCCTTGGTGAGGACCCAGGCAGCAGGAACCTGGGCACCGCCCGCCCATCAGACC					
A L V R R T P G Q Q E P G H R P A P I R P					887

2 j 2890 2900 2910 2920 2930 2940
TGCCCCTAAGCATCAAGTACCCAGACCTTCCCACAATGCCCTATATCAAGTGAGAAGCCAG
A P K H Q V P R P S H N A Y I K *** 903

3 a

70	80	90	100	110	120
TCATGCGCGGCGCGGCGT	CGCGGCGTCTGCTTGCT	GGCTCTCGCTCTGCAGCTAC			
M P G R A G V A R F C L L A L A L Q L H					20
130	140	150	160	170	180
ATTGGCGCTGGCGGCGT	CGCGGCGGATGGACCAAGAGGAAGCAAGAGGTAGCC				
W P L A A C E P G W T T R G S Q E G S P					40
190	200	210	220	230	240
CTCCGCTACAGCATGAAC	TATACTACCTCAGTGGCGGACTTCAGAAAGCCCTGGGAGAG				
P L Q H E L I I P Q W R T S E S P G R G					60
250	260	270	280	290	300
GAAAGCATCCACTCAGAGCAGAGCTCAGGGTCATGGCTGAAGGGCGAGAGCTGATCCTAG					
K H P L R A E L R V M A E G R E L I L D					80
310	320	330	340	350	360
ACCTGGAGAAGAACGACCTTTTGCTCCAGCCTACACAGAAACCTGCTACACTGCAA					
L E K N E H L F A P A Y T E T C Y T A S					100

[X] 3 b

```
370      380      390      400      410      420
GTGGCAATCCTCAAACGACGCTGAAGTCTGAGGATCACTGCTTTTACCACGGGACTG
  G N P Q T S T L K S E D H C F Y H G T V      120

430      440      450      460      470      480
TGAGGACGTGGATGCCAGTGTCACGCTCAGCACCTGCCGGGGAATTAGAGGACTGA
  R D V D E S S V T L S T C R G I R G L I      140

490      500      510      520      530      540
TTATAGTGAGAAGTAACCTCAGCTACATCATCGAGCCCGTCCCTAACAGCGACAGCCAAC
  I V R S N L S Y I I E P V P N S D S Q H      160

550      560      570      580      590      600
ACCGTATTACAGATCCGAACATCTCACGCTGCCCCCGGGAACGTGTGGTTCGAGCACT
  R I Y R S E H L T L P P G N C G F E H S      180

610      620      630      640      650      660
CCGGGCCACCTCGAAGGACTGGGCCCTTCAGTTTACACATCAGACCAAAAAGCAACCTC
  G P T S K D W A L Q F T H Q T K K Q P R      200
```

3 c

670	680	690	700	710	720
GCAGATGAACGGGAGATCTACACTCTATGAAGTACGTGGAGCTTTACCTGGTGGCTG					
R M K R E D L H S M K Y V E L Y L V A D					220
730	740	750	760	770	780
ATTATGCAGAGTTTCAGAGAATCGACATGACCAAGGATGCCACCAACGCAAGCTCATGG					
Y A E F Q K N R H D Q D A T K R K L M E					240
790	800	810	820	830	840
AGATTGCCAACTATGTTGATAAGTTTACCGCTCCCTGAACATCCGAATTGCACTTGTCG					
I A N Y V D K F Y R S L N I R I A L V G					260
850	860	870	880	890	900
GCTTGGAGGTGTGGACGCATGGGGATAAGTGTAAGTTTCAGAGAATCCCTACTCTACCC					
L E V W T H G D K C E V S E N P Y S T L					280
910	920	930	940	950	960
TCTGGTCCTTTCTTAGTTGGAGGGCGCAAGCTGCTTGCTCAGAAGAGCCATGACAATGCTC					
W S F L S W R R R K L L A Q K S H D N A Q					300

[X] 3 d

970	980	990	1000	1010	1020
AGCTAATCAGGCGAGGTCCTTCCAAGGCACCACCATTTGGCCTGGCCCCCCTCATGGCCA					
L I T G R S F Q G T T I G L A P L M A M					320
1030	1040	1050	1060	1070	1080
TGTGCTCCGTGTACCAGTCTGGAGGAGTTAGCATGGACCACCTCCGAGAATGCCATTGGTG					
C S V Y Q S G G V S M D H S E N A I G V					340
1090	1100	1110	1120	1130	1140
TAGCCTCCACTGTGGCCCCATGAGATTGGCCACAACCTTTGGCATGAGCCATGATTCTGCAC					
A S T V A H E I G H N F G M S H D S A H					360
1150	1160	1170	1180	1190	1200
ACTGCTGTTCTGCCAGTGCAGCCGATGGCGGCTGCATCATGGCCGCCGCCACCGGCACC					
C C S A S A A D G G C I M A A A T G H P					380
1210	1220	1230	1240	1250	1260
CTTCCCCCAAAGTGTTCAGTTGGTGTAAACAGGAAGGAGCTGGACAGGTATCTGCAGACAG					
F P K V F S W C N R K E L D R Y L Q T G					400

3 e

1270	1280	1290	1300	1310	1320
GAGGAGGATGTGTCTCTCCAACATGCCGGACACTAGGACGCTGTATGGAGCGCGAGGT					
G G M C L S N M P D T R T L Y G G R R C					420
1330	1340	1350	1360	1370	1380
GTGGCAACGGGTACCTGGAAGACGGTGAAGAAATGTGACTGTGGAGAGAGGAGGAATGTA					
G N G Y L E D G E E C D C G E E E C K					440
1390	1400	1410	1420	1430	1440
AGAACCCCTTGCTGCAATGCCTCCAACCTGCACTCTGAAGGAAGGGCAGAGTGTGCCCATG					
N P C C N A S N C T L K E G A E C A H G					460
1450	1460	1470	1480	1490	1500
GTTCCCTGCTGCCACCAGTGCAAGCTGGTGGCTCCTGGAACCCAGTGTGGGAGCAGGTTC					
S C C H Q C K L V A P G T Q C R E Q V R					480
1510	1520	1530	1540	1550	1560
GGCAATGTGACCTCCCGAGTTCTGCACCGGCAAGTCTCCCCACTGCCCCACCAACTATT					
Q C D L P E F C T G K S P H C P T N Y Y					500

3 f

```

1570      1580      1590      1600      1610      1620
ATCAGATGGATGGCACCCCTGGCAGGCTGGCCAGGCCTACTGCTACAACGGCATGTGCC
  Q M D G T P C E G G Q A Y C Y N G M C L      520

1630      1640      1650      1660      1670      1680
TCACTTACCAGGAACAGTGCCAGCAGCTGTGGGACCTGGAGCCCGGCCTGCCCTCGATC
  T Y Q E Q C Q Q L W G P G A R P A L D L      540

1690      1700      1710      1720      1730      1740
TTTGCTTTGAGAGGGTGAATGCTGCTGTGACACCTATGGAACTGTGGCAAGGGCTTGA
  C F E R V N A A G D T Y G N C G K G L N      560

1750      1760      1770      1780      1790      1800
ATGGCCAATACAGGAAGTGCAGTCCCAGGGATGCCAAGTGTGSAAGATTTCAGTGCCAGA
  G Q Y R K C S P R D A K C G K I Q C Q S      580

1810      1820      1830      1840      1850      1860
GCACCCAGGCGGCGCCCTGGAATCCAACGCAGTATCTATTGACACCACCATCACCTTGA
  T Q A R P L E S N A V S I D T T I T L N      600

```

3 g

1870	1880	1890	1900	1910	1920
ACGGAGCGGATCCACTGTCGGGGCACCCACGCTCTACCGGGTCTGAGGAGGAAG					
G R R I H C R G T H V Y R G P E E E G					620
1930	1940	1950	1960	1970	1980
GGGAAGGTGACATGCTGGACCCAGGGCTGGTGATGACTGGAACCAAGTGTGGCCACAACC					
E G D M L D P G L V M T G T K C G H N H					640
1990	2000	2010	2020	2030	2040
ATATTGCTTCGAGGGCAGTGCAGGAACACCTCCTTCTTTGAGACGGAAGGCTGTGGGA					
I C F E G Q C R N T S F F E T E G G K					660
2050	2060	2070	2080	2090	2100
AAAAGTGCAATGGCCACGGGGTCTGCAACAACAAGAACTGTCATTGCTTCCCTGGCT					
K C N G H G V C N N N K N C H C F P G W					680
2110	2120	2130	2140	2150	2160
GGTCTCCACCTTCTGTAAACACCCCGGAGATGGTGGCAGCGTCGACAGTGGTCCCTTGC					
S P P F C N T P G D G G S V D S G P L P					700

☐ 3 h

2170	2180	2190	2200	2210	2220
CCCCTAAGAGTGTGGTCCCGTGATCGCTGGGGTGTTCAGCTCTCTCGTGTGGCAG					
P K S V G P V I A G V F S A L F V L A V					720
2230	2240	2250	2260	2270	2280
TTCTGGTGCTACTGTGCTCACTGCTACAGACAGCCACAACCTGGGCAACCCCTCGGCTC					
L V L L C H C Y R Q S H K L G K P S A L					740
2290	2300	2310	2320	2330	2340
TCCCTTTCAAGCTGGGCATCAGTTCAGTTGTCCCTTCAGGGTATCTCAGAGTGGTGAA					
P F K L R H Q F S C P F R V S Q S G G T					760
2350	2360	2370	2380	2390	2400
CTGGCCATGCCAACCCAACTTTCAAGTTGCAGACCCCCCAGGGCAAGCGAAGGTGACTA					
G H A N P T F K L Q T P Q G K R K V T N					780
2410	2420	2430	2440	2450	2460
ACACCCCTGAATCCCTCCGGAAGCCGTCACCCCTCTCCGGCCCCCTCCAGACTACC					
T P E S L R K P S H P P L R P P P D Y L					800

図 3 i

2470	2480	2490	2500	2510	2520
TGCGCGTTGAATCGCCACCTGCACCATTTGTCGGCACATCTGAACAGGGCTGCTGGGAGCT					
R V E S P P A P L S A H L N R A A G S S					820
2530	2540	2550	2560	2570	2580
CCCCAGAAGCTGGGGCTCGAATAGAAAGAGTCAGCCAGGAGGCTCCCCCAAGCC					
P E A G A R I E R K E S A R R P P S R					840
2590	2600	2610	2620	2630	2640
GACCCATGCCCCCTGCACCTAACTGCCTACTGTCCAGGACTTCTCCAGGCTCGACCAC					
P M P P A P N C L L S Q D F S R P R P P					860
2650	2660	2670	2680	2690	2700
CTCAGAAGGCACTCCAGCCCAATCCGGTGCCAGGCCAAAGGACCGGTCCCAGGTCAGGAG					
Q K A L P A N P V P G Q R T G P R S G G					880
2710	2720	2730	2740	2750	2760
GCACCTCCCTGCTTCAGCCCCCTACTTCTGGTCCTCAGCCCCCAGGCTCCAGCAGTGC					
T S L L Q P P T S G P Q P P R P P A V P					900

3 j 2770 2780 2790 2800 2810 2820
CTGTTCCAAAGCTACCCGAGTACCGATCACAGAGGGTTGGAGCAATAATTAGCTCCAAGA
V P K L P E Y R S Q R V G A I I S S K I 920

2830 2840 2850 2860 2870 2880
TCTAGAAGTGTGAGAGTTTCTTGTCCGATGGAAGACTCCGGATGCCATGGAAGGTCC

4 a

70	80	90	100	110	120
CCCTGCTATGGGGCCGCGCGGCTCTCGCCCTTGCCTCTCTCGGACTAAGTGGCTGC					
M G P R A L S P L A S L R L R W L L					18
130	140	150	160	170	180
TGGCGTGTGGCTTGTGGGCCCAGTCCCTCGAGCGCGGCGGACCACTTGGAACAGACTG					
A C G L L G P V L E A G R P D L E Q T V					38
190	200	210	220	230	240
TCCATCTTCTTCTTATGAAATTATTACTCCTTGGAGATTAACTAGAGAAAGGAAG					
H L S S Y E I I T P W R L T R E R E A					58
250	260	270	280	290	300
CTCTGGGGCCCAGTTCACAGCAGATCTTACGTCATCCAGGCCCAAGGAAACAGCATA					
L G P S S Q Q I S Y V I Q A Q G K Q H I					78
310	320	330	340	350	360
TTATTCACCTGGAAGAAACACAGACCTTTTACCTAATGATTTGTAGTTTACACCTACG					
I H L E R N T D L L P N D F V V Y T Y D					98

図 4 b

370	380	390	400	410	420
ACAAGGAAGGCTCCCTACTCTCTGACCATCCCAACGTACAGAGCCATTGTCACTATCGAG					
K E G S L L S D H P N V Q S H C H Y R G					118
430	440	450	460	470	480
GCTATGTGGAGGGAGTGCAGAATCCCGCGGTGCTGTGAGCGCCTGCTTTGGACTCAGAG					
Y V E G V Q N S A V A V S A C F G L R G					138
490	500	510	520	530	540
GCTTGCTGCATTTGGAGAATGCCAGTTTTGGAAATTGAACCTCTGCACAACAGCTCACACT					
L L H L E N A S F G I E P L H N S S H F					158
550	560	570	580	590	600
TTGAGCACATATTTTACCCCATGGATGGCATCCACCAGGAGCCTCTGAGATGTGGAGTCT					
E H I F Y P M D G I H Q E P L R C G V S					178
610	620	630	640	650	660
CTAACAGGCACAGAGAAGGAAGGCACACAGGGGATGAGGAGGAGCATCCGAGTGTCA					
N R D T E K E G T Q G D E E E H P S V T					198

4 c

670	680	690	700	710	720
CTCAGCTGCTGCGCAGAAGAAGAGCTGTTCTACACAGACCCGCTATGTGGAGCTGTTCA					
Q L L R R R A V L P Q T R Y V E L F I					218
730	740	750	760	770	780
TTGTTGTAGACAAGGAAAGGTACGACATGATGGGACGGAACCACTGCTGTGAGAGAAG					
V V D K E R Y D M M G R N Q T A V R E E					238
790	800	810	820	830	840
AGATGATTGCTTAGCAAACTACCTGGATAGCATGTACATCATGTAAACATTCCGAATTG					
M I R L A N Y L D S M Y I M L N I R I V					258
850	860	870	880	890	900
TGCTGTTGGACTAGAAATTTGGACAGACAGAAATCCTATCAATATAATTGGAGGAGCTG					
L V G L E I W T D R N P I N I I G G A G					278
910	920	930	940	950	960
GAGATGTGGGCAACTTTGTTTCAGTGGCGGAAAGTTCTTATAACTCGTCGGAGAC					
D V L G N F V Q W R E K F L I T R R R H					298

図 4 d

970	980	990	1000	1010	1020
ACGACAGTGCACAGTTGGTTTGAAGAAAGGCTTTGGTGGAACCTGCAGGAATGGCGTTTG					
D S A Q L V L K K G F G G T A G M A F V					318
1030	1040	1050	1060	1070	1080
TAGGAACAGTATGTTCAAGGAGGCCACGCAGGTGGGATCAATGTGTTTGGGCAATCACTG					
G T V C S R S H A G G I N V F G Q I T V					338
1090	1100	1110	1120	1130	1140
TGGAGACATTTGCATCCATTGTTGCTCATGAATTGGGGCATAACCTTGGAATGAATCATG					
E T F A S I V A H E L G H N L G M N H D					358
1150	1160	1170	1180	1190	1200
ATGATGGGAGAGAGTGTCTGTGGAGCAAAGAGCTGTATCATGAATTCAGGAGCATCCG					
D G R E C F C G A K S C I M N S G A S G					378
1210	1220	1230	1240	1250	1260
GGTCCAGAAACTTAGCAGTTGCAGTGGCGGAGGACTTTGAGAAGTTAACGTTGAATAAGG					
S R N F S S C S A E D F E K L T L N K G					398

4 e

1270 1280 1290 1300 1310 1320
GAGGAAGCTGCCCTGCTTAACATCCCGAAGCCTGACGAAGCCTACAGCGGCCCTCCTGTG
G S C L L N I P K P D E A Y S A P S C G 418

1330 1340 1350 1360 1370 1380
GTAATAAGCTGGTGGACCCTGGAGAGAGTGCTGACTGCGGCACAGCGAAGGAGTGTGAGG
N K L V D P G E E C D C G T A K E C E V 438

1390 1400 1410 1420 1430 1440
TGGACCCATGCTGTGAAGGAAGCACTTGTAAGCTCAAGTCATTTGCTGAGTGTGCATATG
D P C C E G S T C K L K S F A E C A Y G 458

1450 1460 1470 1480 1490 1500
GCGACTGTTGTAAAGATTGCCAGTTCCTTCCAGGAGGCTCCATGTGCAGAGGGAAGACCA
D C C K D C Q F L P G G S M C R G K T S 478

1510 1520 1530 1540 1550 1560
GTGAGTGTGATGTTCCCTGAGTACTGCAACGGTTCCTCTCAGTTCTGCCCGCCAGATGTCT
E C D V P E Y C N G S S Q F C P P D V F 498

図 4 f

1570	1580	1590	1600	1610	1620
TCATTCAGAAATGGATATCCTTGCCAGAACAGCAAAGCCCTACTGCTACAAATGGCATGTGCC					
I Q N G Y P C Q N S K A Y C Y N G M C Q					518
1630	1640	1650	1660	1670	1680
AATATTATGACGCGCAGTGTTCAGGTCATCTTTGGTTCAAAGGCTAAGGCTGCCCAAGAG					
Y Y D A Q C Q V I F G S K A K A A P R D					538
1690	1700	1710	1720	1730	1740
ATTGCTTCATTGAAGTCAATTCTAAAGGTGACAGATTTGGCAACTGTGGTTTCTCCGGCA					
C F I E V N S K G D R F G N C G F S G S					558
1750	1760	1770	1780	1790	1800
GTGAGTACAAGAAGTGTGCCACTGGGAACGCGCTGTGTGGAAAGCTTCAATGCGAGAATG					
E Y K K C A T G N A L C G K L Q C E N V					578
1810	1820	1830	1840	1850	1860
TACAGGACATGCCGGTGTTTGGAATAGTACCAGCTATCATTCAGACACCCAGTCGAGGCA					
Q D M P V F G I V P A I I Q T P S R G T					598

4 g

1870	1880	1890	1900	1910	1920
CCAAATGCTGGGTGTGGATTTCAGCTTGGTTCCGACGTTCCAGACCCAGGGATGGTGA					
K C W G V D F Q L G S D V P D P G M V N					618
1930	1940	1950	1960	1970	1980
ATGAAGGCACCAAAATGTGATGCTGGCAAGATTTCAGGAAATTTTCAGTGTGTAATGCTT					
E G T K C D A G K I C R N F Q C V N A S					638
1990	2000	2010	2020	2030	2040
CTGTCCTGAATTATGACTGTGACATTCAGGGGAAAATGTTCATGGCCATGGGGTATGTAACA					
V L N Y D C D I Q G K C H G H G V C N S					658
2050	2060	2070	2080	2090	2100
GCAATAAGAAATTGTCACTGTGAAGATGGCTGGGCTCCCCCACCACACTGTGACACCAAAGGAT					
N K N C H C E D G W A P P H C D T K G Y					678
2110	2120	2130	2140	2150	2160
ATGGAGGAAGCGTGGACAGCGGGCCGACGTATAATGCAAGAGCACAGCACTGAGGGACG					
G G S V D S G P T Y N A K S T A L R D G					698

☒ 4 h

2170	2180	2190	2200	2210	2220	
GGCTTGGTCTTCTTCTTCTAATCGTCCCCCTTGTTGCGGCTGCCATTTTCCTCTTA						
L L V F F F L I V P L V A A A I F L F I						718
2230	2240	2250	2260	2270	2280	
TCAAGAGAGATGAACGGAACCTTCAGGAAGAAGAGATCACAAATGTCAGATGGCA						
K R D E L R K T F R K K R S Q M S D G R						738
2290	2300	2310	2320	2330	2340	
GAAATCAAGCAACGTCTCTAGACAGCCAGGAGATCCTAGTATCTCCAGACCACCGGGG						
N Q A N V S R Q P G D P S I S R P P G G						758
2350	2360	2370	2380	2390	2400	
GCCCAAATGTCTCCAGACCACCAGGGGGCCAGGTGTCTCCAGACCACCAGGGGCCAG						
P N V S R P P G G P G V S R P P G G P G						778
2410	2420	2430	2440	2450	2460	
GTGTCTCCAGACCACCAGGGGGCCAGGTGTCTCCAGACCGCCACCTGGGCATGGAAACA						
V S R P P G G P G V S R P P P P G H G N R						798

図 4 i

2470	2480	2490	2500	2510	2520
GATCCAGTACCAACCTACGCCGCCAAGCAGCCTGCGCAGTCCCGTCAAGGCCACCTC					
F P V P T Y A A K Q P A Q F P S R P P					818
2530	2540	2550	2560	2570	2580
CACCACAACCGAAATATCTTCTCAGGAAACTTGATTCCGGCTCGGCCCGCTCCTGCAC					
P Q P K I S S Q G N L I P A R P A P A P					838
2590	2600	2610	2620	2630	2640
CTCCTTTATAGCTCCCTCACCTGATAGAGAATATTAGAATCTTATTTTAAATGTC					
P L Y S S L T	845				

図 5 a

GCCAGAGTAG CGCGCGCGCG CACGCACACA CACGGGGAGG GGAGAAAGTT 50
 TTTTTTTGAA AAAATGAAAG GCTAGACTCG CTGCTCAGCG ACCCGGGCGC 100
 TGCGCGAGGG GGTGCGGGCA GACTCAGGCG AGTAGGACTT CCCCAGCTC 150
 GCGGCCCGCG TGGGATGCTG CAGCGCTGGC CGCGGGGCC CCGAAGCAGC 200

リ ー デ ィ ン グ フ レーム

TGCACGCCAG GCCGGCGACA ATGGCAGAGC GCCCGGCGCG GCGCGCGCCC 250
 CCGGCCCGCG CCTCCTGCT GGGCCTGGCT GGGGCCCTGC TGGCGCCCCG 300
 TGCAGCCCCG GGGATGAGTT TGTGGGACCA GAGAGGAGCT TACGAAGTGG 350
 CCAGAGCCTC CCTTCTGAGC AAGGACCCTG GGATCCCAGG ACAGAGCATC 400
 CCAGCCAAGG ATCATCCAGA CGTGCTGACT GTGCAACTGC AGCTGGAGAG 450
 CCGAGACCTG ATCCTCAGCC TGGAAAGGAA TGAGGGACTC ATTGCCAATG 500
 GCTTCACGGA GACCCATTAT CTGCAAGATG GTACTGATGT CTCCTCACT 550
 CGAAATCACA CGGATCATTG TTAATAACCAT GGACATGTGC AAGGAGATGC 600
 TGCATCAGTG GTCAGCCTCA GTACTTGCTC TGATCTCCGG GGAATTATCA 650

[X] 5 b

TGTTTGAAA	TAAACGTAC	AGCTTAGAGC	CAATGAAAA	CACCACTGAC	700
AGCTACAAAC	TCGTCCCAGC	TGAGAGCATG	ACGAACATCC	AAGGGCTGTG	750
TGGGTCACAG	CATAACAAGT	CCAACCTCAC	CATGGAAGAT	GTCTCCCCCTG	800
GAACCTCTCA	AATGCGGGCA	AGAAGGCATA	AGAGAGAGAC	CCTTAAGATG	850
ACCAAGTACG	TAGAGCTGGT	TATTGTGGCA	GACAAACAGAG	AGTTTCAGAG	900
GCAAGGAAAA	GACCTGGAGA	AAGTTAAGCA	GCGATTAATA	GAGATCGCCA	950
ATCACGTTGA	CAAGTTTTAC	AGACCACTGA	ACATCCGGAT	CGTGCTGGTA	1000
GGAGTGGGAG	TGTGGAATGA	CATCGACAAA	TGCTCTATAA	GCCAGGACCC	1050
ATTCACCAGG	CTCCATGAGT	TTCTAGACTG	GAGAAAGATA	AAGCTTCTAC	1100
CTCGAAAATC	CCACGACAAAT	GCTCAGCTTA	TCAGTGGGGT	TTATTTCCAA	1150
GGAACCACCA	TCGGCATGGC	ACCCATCATG	AGCATGTGCA	CTGCAGAACA	1200
GTCTGGAGGA	GTTGTCATGG	ACCATTCAGA	CAGCCCCCTT	GGTGCCGCAG	1250
TGACCTTGGC	ACATGAGCTG	GGCCACAACCT	TCGGGATGAA	CCATGACACA	1300
CTGGAGAGGG	GCTGCAGCTG	CAGAATGGCC	GCAGAGAAAG	GAGGCTGCAT	1350
CATGAACCCG	TCCACGGGGT	TCCCATTTCC	CATGGTGTTT	AGCAGCTGCA	1400

[X] 5 c

GCAGGAAGGA	CCTGGAGGCT	AGCCTGGAGA	AGGGCATGGG	GATGTGCCCTC	1450
TTCAACCTAC	CAGAGGTCAA	GCAGGCCCTT	GGGGGCCGGA	AGTGTGGA	1500
TGGCTATGTG	GAAGAGGGAG	AAGAGTGTGA	CTGCGGAGAA	CCGGAGGAAT	1550
GCACGAATCG	CTGCTGTAAC	GCTACCACTT	GTA	CTGTA	1600
GTGTGCGCG	ACGGGCAGTG	CTGTGAAGAC	TGTCAGCTGA	AGCCTCCAGG	1650
AACTGCATGC	AGGGGCTCCA	GCAACTCCTG	TGACCTCCCA	GAATCTGCA	1700
CAGGGACTGC	CCCTCACTGT	CCAGCCAATG	TGTACCTACA	TGATGGCCAC	1750
CCGTGTCAGG	GCGTGGATGG	T	TA	CT	1800
TGAGCAGCAG	TGTGTCACGC	TCTGGGGACC	AGGTGCTAAA	CCGGCTCCTG	1850
GCATCTGCTT	TGAGCGAGTC	AACTCTGCAG	GAGATCCTTA	TGGTAACTGT	1900
GGCAAAGACT	CCAAGAGCGC	CTTCGCCAAA	TGTGAGCTGA	GAGATGCCAA	1950
GTGTGGGAAA	ATCCAGTGTC	AAGGTGGTGC	AAGCCGACCT	GTCATTGGTA	2000
CCAATGCTGT	TTCCATAGAA	ACAAATATCC	CACAGCAGGA	AGGAGGTCGG	2050
ATTCTGTGCC	GGGGGACCCA	TGTGTACTTG	GGTGATGACA	TGCCAGACCC	2100
AGGGCTTGTG	CTTGCAGGAA	CAAAGTGTGC	AGAAGGAAAA	ATCTGCCCTCA	2150

[X] 5 d

ATCGTCGATG	TCAGAAATATC	AGTGCTCTTCG	GCGTTCACAA	GTGTGCCCATG	2200
CAGTGCCACG	GCCGAGGGGT	ATGTAACAAC	AGGAAGAATT	GCCACTGTGA	2250
AGCCCACTGG	GCTCCACCCT	TCTGTGACAA	GTTTGGCTTT	GGAGGAAGCA	2300
CAGACAGTGG	TCCCATCAGG	CAAGCAGATA	ACCAGGGCTT	GACTGTAGGA	2350
ATCCTGGTGA	GCATCCTGTG	TCTGCTTGCT	GCTGGATTG	TGGTGTATCT	2400
CAAAAGGAAG	ACGTTGATGC	GGCTGCTGTT	CACACATAAA	AAAACCACCA	2450
TGGAAAAGCT	AAGGTGTGTG	CACCCTTCCC	GGACACCCAG	TGGCCCTCAC	2500
CTTGGCCAGG	CTCACCCACAC	CCCCGGGAAA	GGCCTGCTGA	TGAACCGGGC	2550
ACCACATTTC	AATACCCCCA	AGGACAGGCA	CTCGCTGAAA	TGCCAGAACA	2600
TGGACATCAG	CAGGCCCCCTC	GACGCTCGAG	CCGTCCCACA	GCTTCAGTCA	2650
CCTCAGCGAG	TGCTCCTGCC	TCTCCACCAG	ACCCACCGTG	CACCCAGTGG	2700
CCCTGCCAGG	CCCCTGCCCG	CCAGTCCTGC	AGTCAGGCAG	GCCCAGGGCA	2750
TTCGAAAACC	CAGTCCTCCT	CAGAAGCCTC	TGCCTGCTGA	TCCACTGAGC	2800
AGGACTTCTC	GGCTCACTAG	TGCCTTGGTG	AGGACCCCCAG	GGCAGCAGGA	2850

図 5 e

リーディングフレーム



ACCTGGGCAC	CGCCCAGCCC	CCATCAGACC	TGCCCCCTAAG	CATCAAGTAC	2900
CCAGACCTTC	CCACAATGCC	TATATCAAGT	GAGAAGCCAG	CCCAGACCGG	2950
TCCTCAACAG	TGAAGACAGA	AGTTTGCAC	ATCTTCAGCT	CCATTGGAGT	3000
TGTTGTTGTA	CCAACCTTCC	GAGTTTCTAA	AGTGTTTAAA	ACACCATTC	3050
CTCCAGACCC	TGGAGCCACT	GCCATCGGTG	CTGTGCTGTG	GTGCTTTGTG	3100
TACTTGCTCA	GGAACCTGTA	AGTTATTAAT	TTATGCAGAG	TGTCATTAC	3150
TGCGCAGGGC	GCCGTAGCAG	GCAATTTGTAC	CATCACAGGG	CTTTTCTACA	3200
GAAGGAAGGC	TCCTCGTGCT	TTTGTTTTTC	TGGAGGACTT	GAAATACCCT	3250
GCTTGATGGG	ACCTAAGATG	AGATGTTTAC	TTTCTATTCA	AGGCCTTATC	3300
GGAAATAGC	TCCCCACCTT	CCCAAGGCTG	TTATGGTACC	AGACACACAG	3350
CTCAGGACAC	CCCAGGGAGA	ACCTGGCATG	GGTTTCTTT	GTTTGCTTTC	3400
ATTTTATCTT	TTATATTTTG	GTATCCCTAT	CTTGGGTTGT	AGCCAGGGCC	3450
TTCAGGAAGG	TCTTGGGCCA	CTGCATGCTA	ATGGCCCTTCA	GGTCCTGCAC	3500

[X] 5 f

CCTGAAGCTC	TCAGACAACA	AGTAGGATCT	GCTTCTAGC	CAGCAGCTTT	3550
GGAGAGAACC	TGGGGTACTG	AAAAGAAGGT	TTGGGGTGTG	GTTATACCAG	3600
GATGGAGACT	GGAATCCTAA	TCTGGGCAAA	CATCTGACCT	TGAGCTGAGC	3650
AGCCATGAGC	ACCTCTAGGA	AGCAAGGACG	GCTGAGGTGC	TGCACAAGGC	3700
TCTGCTTTGA	GAGCTGGCAG	GGGCTTCTCT	CTGGCTGCCC	TTTGCAGAGT	3750
GCTAGCTGGC	ATGGCATGTT	GTTACATCG	GGAACAGTGG	TGTTTCTACA	3800
AGAAAGCCAC	TGCCCTGGGA	CTGCAGACCT	CCGTCTCCTG	CCCATTTAGA	3850
GCTAAGCAAA	TTACCACATT	GTCTTCTGGA	CTGTAATACA	ATGACCCTGT	3900
GTCTTGACAG	ATAGAGGAGG	CTTTCTATGG	AACCATAACT	ATTTTCANAT	3950
GTGAACTAGT	AACCAGATCT	AGTCGATCAA	CTCTGGAGAT	AGAAATCTCC	4000
TTTTTACTGC	AAGGCTCGAC	TTATTAAAAA	TTAGGCAGAA	TCCATATGCT	4050
TGCAAAAGCT	ATAACCACGT	GGAATGCTCT	TCTCATGGCA	CAGCCTGAGT	4100
CTGGTATCCT	TATTAGTAGC	CATTGGACAA	AGCACCCAAA	GTTACCTGTG	4150
TGTTCTCTTC	AAGGCATCCT	AATTCTTCA	GCATAGAGAG	ACTCGGTCTT	4200
CCTCACATTC	TGAACATACC	TATCAATGAC	TAAGNCAGCA	AGGCAATCCG	4250

[X] 5 g

TTTCCGAATA	CTGAGTTGCT	CACGGNAAGG	CAACCTCAGC	CCAGGNAAAC	4300
TTTTTTCCTC	TGNTCTTTCA	GTATGTGACT	GGGGAGCTAC	CTTCAGAAGC	4350
AAATTTTCAA	GGTGGNCTCA	ACCCCATNGG	ATGAAAGNTA	TTTTTTTAA	4400
AAATAATTAA	TGGTAATGCC	AGAGGGCTTT	CCTGGCNTCC	AGATNGGGGC	4450
GTAGGNTTGA	CTAGCTTTCA	CGACAGAAGG	TAAATGACAG	CAGTCCTCTA	4500
CCTCGTCTGA	CTGCTTTAAG	ATCAAGGCTT	CTTTGGAAGG	GTAACCTAACA	4550
TTAATGGCTG	GCCTGTGCCT	TGAAGCAGAA	GGGAAATAC	AGATAAGGAA	4600
TTTGGTTTGC	TTTCTAGAAT	CCAAAACTGT	ATCCAGCATT	GGGAAGCATG	4650
GTCTTCATGA	CTGGGTAAAT	AAATCCACGT	CACAGATGCA	TAAAAGAATA	4700
ACTCTTATGA	CATGCCCTCTT	TTTGTGGCAC	AGAGACAATA	TTGCTGCCAC	4750
TGAGATGCAT	ACAAAATTTC	TGTAACCTGAT	ATGTCATTCA	GTAGTTGTAT	4800
TAAGGCCCAA	CATCCACAAC	TGTAAAGACT	TATAGAGTTG	TGTGGGCGTT	4850
GTCTTGTGAG	ACACACAAAG	CCTCAGCTGA	AGCGTATGAG	CTCCTCCTCC	4900
AGGTGGGAGT	GATGGGGAGG	CTAGAAACAC	ACAAAGACAA	CAGAAGAGCT	4950
TTGGTTTGGG	GGGGGTGCAG	AGAGAGTGTG	GTTTAGAGGA	AGTTGGAGCC	5000

[X] 5 h

ATGATCTTCT GCCATCTCCC CAGTGTCCAC TAAGGATGCC GATGGTGCCT 5050
TACCAGCTGT GCAGTGCTGG CTGCTTGCTT TTACAGAGCC ATGCATTTCAT 5100
TTCTGAATAA GAACATATTT AATCCTGAAA TTCCCTTACA GGACAGACAG 5150
TGTTACTAAA GGAATTCCCTC TAAGATACAG TAGTTGTCAA TTAAAGCATA 5200
TTTAGCAGTA ACTTCAATTT TAACAAAATT GGGACCCAAT AGCCAGCATG 5250
AGGGTTCTTT GACAGAGGGT AGTTTCTCTC TCCCTTTCTC CATCCTTCAA 5300
ATGACAAGAC GTCAAAAC TAACAGTTCA TTTGCAGTCC ATCTCATGCT 5350
TATACATACT AGAGGTATGA CTAAGTTGG TTGAGTCATG GGAGACCATC 5400
CCTGAGAAAG TCCAGTCGGT CAAGAGCCTT GCCAGGTGGC GTGGCTGGAC 5450
GTCCTCCTTT TGTTCCTGCA CTGAGGAATA GTTATAGGTT ATGTGACCCC 5500
ACTTCACAGG CAAGTGGGAG GCGAACCTTG CAGGCATGCC CCTTAAAGC 5550
TGGTCTCAGA CCTACAATAG TCCTGAGTCT GTTTTCCCAG CACACAGAGA 5600
GCAACAATGC AGTTTTCCTT TTCAAAATAT GCATGCCGAG TTTGCGCTCT 5650
GTGTGAGTGT TTCCAGGTTA CACATATGGG ATGACATCAC AGAAACCACA 5700
CAAGCAACAA ATTAAATTCT ACGGGAAGAA ATCCTCCTGA CTGGTCTCTG 5750

[X] 5 i

AGGAGACATT	TTTATGCCTT	CTTAACTTTA	TTAGGAATC	TCAGGCTGAA	5800
GCTAGGGGTC	ATTGTCCCCC	AACAAATCAA	TACAAAGCCA	TCAATGNACT	5850
CTCGAAGAAC	TGCCAAACCC	TGATCTGTGT	GAATGTTCTC	AGGAGCCTGT	5900
GATCCCCATG	GTGCTANAAA	GAGGCTGGAG	CTGGGCCAAC	AAGAAGGCCT	5950
AAGAGTCCTC	CTGCCCTCTCA	GCAGATGTTT	ACTGAGCACT	CTGAGCCAGA	6000
AGCACCCCGA	CAACCAGGAG	GACGATNGCT	GGGCAGTAGG	GCGCCCAGCC	6050
ACTTGCAGCT	CTTTCCTCTG	AGGCCCGCTT	TGTGTTTTAA	TTCCCTTCTG	6100
TCAGGCCCCA	ANCAGNGGAC	ACTGTCCTAT	AGACCTCCCT	CTNAGTTTTC	6150
AGACGGCCCTA	AGCCATACAC	AAATGCCCCA	GACTAAGAAA	CACCAATACN	6200
TCCCAGCAGT	CCCCAAGAAC	TGGTTTTTAA	ACACTATGAC	AAGTAGAAGA	6250
GGGTGTCACA	GAGGCCATTT	TTTTTCTTTT	CTTTCCACTC	ATACTGGAAC	6300
CTAGGTCCTC	TCTCTACACT	CCTAGTTCCT	TTACACAACT	CGGCAGTGGC	6350
TCCATTACAC	CAAGGACACA	GAAAACACA	GGTACCGATT	TGCCTTCCTC	6400
TCCTGCCCAAT	CACAAGTGCC	TTACTCTGAC	CAGACCCCATG	ACAAACCTC	6450
TGTCATCCAA	GAGAGCCAAC	TCTCTACCTT	TGTTACTACT	TCAAGCCCAAT	6500

[X] 5 j

GTGGTAACTG	CTAACCTTCA	AGGGTCACCT	AAACAGTATA	GTCCAACCTT	6550
CACCAGGACC	ATAGCACAGA	GCAACCTCCA	GNACACACAC	ACACACACAC	6600
CTTGAATCTA	TCCCACAGCA	TATCAACCCA	CAGTGACCTC	CCTCCCACCG	6650
CCTTGTTCTA	ATTACAAGGT	GAAGATGGCC	ATAGAAAATC	AAGTTAGCAC	6700
TAATTACAAA	ATGCTTTTGA	TGCAACCTGA	ATTCCCAAT	GGCACCTATT	6750
GCTTTGAAAC	TCTGATGAGT	TAAGTCATGC	TCTGGGAGCT	GTGAGCCCCA	6800
TGCTCAGATC	CAC TGGGCAG	GGGGGACTCC	TTGCAGGAGA	CATGGGCACA	6850
CATATGAATG	TACCATTTCC	ATGCCTTTTG	TGGAGTACAG	ACATATAAAC	6900
ATAAATACTT	CCATT				6915

図 6 a

GGCGGGGGC AGGCAATGGC AGGGGATGTG TGATTGCGGA CAGTGAGAGG GCCGTTGCTA 60

リーディングフレーム

TCATGCCCGG GCGCGGGGC GTCGCCCGGT TCTGCTTGCT GGCTCTCGCT CTGCAGCTAC 120

ATTGGCCGCT GCGGCGGTGC GAGCCGGGAT GGACCACAAG AGGAAGCCAA GAAGGTAGCC 180

CTCCGCTACA GCATGAACTC ATAATACCTC AGTGGGGAC TTCAGAAAGC CCTGGGAGAG 240

GAAAGCATCC ACTCAGAGCA GAGCTCAGGG TCATGGCTGA AGGCGGAGAG CTGATCCTAG 300

ACCTGGAGAA GAACGAGCAC CTTTTTGCTC CAGCCTACAC AGAAACCTGC TACACTGCAA 360

GTGGCAATCC TCAAACCAGC ACGCTGAAGT CTGAGGATCA CTGCTTTTAC CACGGGACTG 420

TGAGGGACGT GGATGAGTCC AGTGTACGC TCAGCACCTG CCGGGGAATT AGAGGACTGA 480

TTATAGTGAG AAGTAACCTC AGCTACATCA TCGAGCCCCGT CCCTAACAGC GACAGCCAAC 540

ACCGTATTTA CAGATCCGAA CATCTCACGC TGCCCCCGGG GAACTGTGGG TTCGAGCACT 600

CCGGGCCCCAC CTCGAAGGAC TGGGCCCTTC AGTTACACA TCAGACCAAA AAGCAACCTC 660

GCAGAAATGAA ACGGGAAGAT CTACACTCTA TGAAGTACGT GGAGCTTTAC CTGTTGGCTG 720

ATTATGCAGA GTTTCAGAAG AATCGACATG ACCAGGATGC CACCAAACGC AAGCTCATGG 780

6 b

AGATTGCCAA	CTATGTTGAT	AAGTTTACC	GCTCCCTGAA	CATCCGAATT	GCACTTGTCTG	840
GCTTGGAGGT	GTGGACGCAT	GGGATAAGT	GTGAAGTTTC	AGAGAAATCCC	TACTCTACCC	900
TCTGGTCCCTT	TCTTAGTTGG	AGCGCAAGC	TGCTTGCTCA	GAAGAGCCAT	GACAATGCTC	960
AGCTAATCAC	GGGCAGGTCC	TTCCAAGGCA	CCACCATTGG	CCTGGCCCCC	CTCATGGCCA	1020
TGTGCTCCGT	GTACCAGTCT	GGAGGAGTTA	GCATGGACCA	CTCCGAGAAT	GCCATTGGTG	1080
TAGCCTCCAC	TGTGGCCCAT	GAGATTGGCC	ACAACTTTGG	CATGAGCCAT	GATTCTGCAC	1140
ACTGCTGTTC	TGCCAGTGCA	GCCGATGGCG	GCTGCATCAT	GGCCGCCGCC	ACCGGGCACC	1200
CTTTCCCCAA	AGTGTTCACT	TGGTGTAAAC	GGAAGGAGCT	GGACAGGTAT	CTGCAGACAG	1260
GAGGAGGGAT	GTGTCTCTCC	AACATGCCCG	ACACTAGGAC	GCTGTATGGA	GGCCGGAGGT	1320
GTGGCAACGG	GTACCTGGAA	GACGGTGAAG	AATGTGACTG	TGGAGAAGAG	GAGGAATGTA	1380
AGAACCCTTG	CTGCAATGCC	TCCAACCTGCA	CTCTGAAGGA	AGGGGCAGAG	TGTGCCCCATG	1440
GTTCCCTGCTG	CCACCAGTGC	AAGCTGGTGG	CTCCTGGAAC	CCAGTGTCCG	GAGCAGGTTC	1500
GGCAATGTGA	CCTCCCCGAG	TTCTGCACCG	GCAAGTCTCC	CCACTGCCCC	ACCAACTATT	1560
ATCAGATGGA	TGGCACCCCC	TGCGAGGGTG	GCCAGGCCCTA	CTGCTACAAC	GGCATGTGCC	1620
TCACTTACCA	GGAACAGTGC	CAGCAGCTGT	GGGGACCTGG	AGCCCCGGCCT	GCCCTCGATC	1680

6 c

TTTGCTTTGA GAGGGTGAAT GCTGCTGGTG ACACCTATGG AACTGTGGC AAGGGCTTGA 1740
ATGGCCAATA CAGGAAGTGC AGTCCCAGGG ATGCCAAGTG TGSAAAGATT CAGTGCCAGA 1800
GCACCCAGGC CCGGCCCCCTG GAATCCAACG CAGTATCTAT TGACACCACC ATCACCTTGA 1860
ACGGGAGGCG GATCCACTGT CGGGGCACCC ACGTCTACCG GGTCCCTGAG GAGGAGGAAG 1920
GGGAAGGTGA CATGCTGGAC CCAGGGGCTGG TGATGACTGG AACCAAGTGT GGCCACAACC 1980
ATATTGCTT CGAGGGGCAG TGCAGGAACA CCTCCTTCTT TGAGACGGAA GGCTGTGGGA 2040
AAAAGTGCAA TGGCCACGGG GTCTGCAACA ACAACAAGAA CTGTCAATTGC TTCCCTGGCT 2100
GGTCTCCACC TTTCTGTAAC ACCCCGGGAG ATGGTGGCAG CGTCGACAGT GGTCCCTTGC 2160
CCCCTAAGAG TGTGGGTCCC GTGATCGCTG GGGTGTTTC AGCTCTCTTC GTGTGGCAG 2220
TTCTGGTGCT ACTGTGTCAC TGCTACAGAC AGAGCCACAA ACTGGGCAA CCCTCGGCTC 2280
TCCCTTTCAA GCTGCGGCAT CAGTTCAGTT GTCCCTTCAG GGTAATCTCAG AGTGGTGGAA 2340
CTGGCCATGC CAACCCAACT TTCAAGTTGC AGACCCCCCA GGGCAAGCGA AAGGTGACTA 2400
ACACCCCTGA ATCCCTCCGG AAGCCGTCCC ACCCCCCTCT CCGGCCCCCT CCAGACTACC 2460
TGCGCGTTGA ATCGCCACCT GCACCATGT CCGCACATCT GAACAGGGCT GCTGGGAGCT 2520
CCCCAGAAGC TGGGGCTCGA ATAGAAAGAA AGGAGTCAGC CAGGAGGCCT CCCCCAAGCC 2580

図 6 d

GACCCATGCC CCCTGCACCT AACTGCCTAC TGTCCCAGGA CTTCTCCAGG CCTCGACCAC 2640
 CTCAGAAGGC ACTCCCAGCC AATCCGGTGC CAGGCCAAAG GACCGGTCCC AGGTCAGGAG 2700
 GCACCTCCCT GCTTCAGCCC CCTACTTCTG GTCCTCAGCC CCCCAGGCCT CCAGCAGTGC 2760

リーディングフレーム ———

CTGTTCCAAA GCTACCCGAG TACCGATCAC AGAGGGTTGG AGCAATAATT AGTCCAAGA 2820

45 / 90

TCTAGAAGTG TCGAGAAGTT TCTTGTTCGG ATGGAAGACT CCGGATGCCA TGGAAGGTCC 2880
 AGAAGAAAGA CGCCTTCTCA CCCATCCTGA AGCTTTGGCA GCCTTCTGGA ACGTCCCCTCA 2940
 TCCCCAGAAT CTCCTTCTT ACCCGAGTGC CTCCTGCTTC CTCCGAGGCC CAGGGGGACT 3000
 CATATCCAAT GGCTCCTAAG TGTTGTCTT GTGCAATATA CAGCCCAGGG AGGGAAGGGA 3060
 AGCACGGCGA GGAGGGTGGG AAAGGTTCTC CCTCAGCCCA CTAGCCAAGA GCTACCAGCG 3120

6 e

ATGCTCAGGG AAGGCTTGAG CTGGGGTCCT CCTCTGCGGA GCTTGGAGAA GGTACCCATC 3180
 CTGGTCCCTAT GCTGGCAGGA ACACACGCGA GTGTCACTGA TTGGCCTCCT TCTGGGATCC 3240
 CAGGCTGCTG AGGAAGCTAC TGCTACATCC CTACCCCAAG GGGCTTGGTC AAGTGCCCTG 3300
 TYCCTGGCTC TCTGGCTGCA TGTAAATAGC CATGCTCCCC TCCCCCTGCCT TTCTTCACAT 3360
 TCCCACCTCCC ATATTACAC GGGTCACTCT GACTCAGACA GGTAATAATT GTAAGTAGCA 3420
 TAGACAGCAG GGGGGTGGGG TGGTCAACCT GTGTCCCCTC TGAGCCGTTA TGCCAAAGGT 3480
 CACTAAGGAC ATTTAGAATC CCCATCCATC CATCCATCCA TCCATCCATC CATCCATTCA 3540
 TCCATCCCCA GTGTTCCATG TGTACACCTC TCCTTTTCCA GCATCCCCTAT CCTATGGTGC 3600
 TTTGGTGGTG AACTATGGCA GTCCTGACTT GCTGATGACC ATATGCTGGT GACCTACAAA 3660
 TCGGGATCCT GCCATATGGG GTCGCCACTG GACTTTCTGC ACTGGTTCTC AAGAGCGTTG 3720
 AGCCGAGTGG GCGTGTATGT TTGTGTGTGT GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT 3780
 GTGTGTGTGT GTGTGTGTGT GTGAAAGAGA CAGAGGCAAT GAGAGAGACA GACATGCAGG 3840
 CAGGCCGACA GCTCTGCATG TACTTGTGTT TTACGGCCTC AAGCAGTATA AGGGACCTCC 3900
 TCCTTATTTC TGA CT CATAT CTAAGTAAGG TTCCCCAGGA CMAGCCACAG CTGTACTGAG 3960
 GGGGGCTGAC ATGTTTGGCA TCCTGGCTAT AGTATTGTAT ACACAGGGCC ACCAGCCCCG 4020

図 6 f

CCCTAGTGGT	CAGCTCTGAG	GGGGGACTGG	TGACTCTGAA	CAGATCGATG	TCAACAGCCA	4080
TGGTGAACCA	GATCTGGGCA	GGGTTCCCCA	AACTCTATTG	AACCAGAGTT	TTATCACGCA	4140
NCTCATCGGG	TCTCTCCTGG	TTGCTGCCCC	GAGGTGATCG	TCATGGAAAA	TGCTGAGAAG	4200
GTGGGAATGG	GATGGGGTGG	ACCTTCTCTT	GCTTGGTGCT	CCGCTATTG	GAACAGTTCT	4260
TACACATTG	CTGGGCCCTGG	CCTCTGAGAG	GCCATCTTCC	ACCCCCAGAA	AGGTGCTAAT	4320
GGCACTGCAG	AGGGCTCTCT	AGGGGCTCTC	CCGCCCAAC	AGCAAGCAGT	TGTTAGCTCT	4380
TGGAACCCCTC	CAGAGGAAGA	GGCAAGCGTT	TGACTTCCCC	TTTACCACCT	GAGGCCCTCCT	4440
TATATCTCTT	CCCAGAGTAA	GCTTTGGGAT	TGTAGACATG	TGGGAGCTAT	GACAGACGTG	4500
GCCTGGGGTA	GAAAGATCTC	AGGAAAGCAC	CTTCTCCTT	TTCAGGGTGA	CCGTGCTCTT	4560
CACACTCTCT	GAGGCCCTCAG	TCCATGTCCT	ATATCAGTTT	CTCTTTTGTG	TGCTTTACCA	4620
AGTGGCCCGT	GACTACAGGC	CACCCCGATT	CTCACCACAA	AGTTAGAAAC	CCTCCACTTT	4680
CTGTCCCTTG	AACCATATCA	GAAAAGAGCC	CATTTCCTTG	CTCTTTGGTA	ATCACTTCTG	4740
TTTTTTCTTC	TTCATTACTG	TGCTACCACC	TCCATCCCCAT	GACATTATTC	TGTGANGTGT	4800
AAGAGGACGG	TGTTTTNTTA	NTCTTGGGAG	ANATGTCGGC	AGCTGCTCTA	CACACAACTT	4860
CACTCAAGGC	TTTGTCTCCA	GAGGCCAGCT	AGGCTGTAC	AGGCAGGAAT	CCCTTCCCAT	4920

[X] 6 g

CTGCTTTGTG AAGGGTCCCA TACAGGTGTA TCTAGACTTC AAGGACAGGG TTTGTCTCAC 4980
AGGATTGTCA CTTAGGAGAT GAAAGAATAT TACCACATGA GGAGGAGGGG CAGTTGCAAC 5040
AGAACACTTT GGTCTTCCTA CACCAAGTCT GTGAGGGCAT CCAAGACTGA ATGAAAGCGC 5100
TTTTCTTATG CATACAATGT GAGCAAGAAC AAGAACTGTT TAAGGCACCT CTGTTCCCAG 5160
CCACTGAAGA GAGACGTCAG AAGATGTTAG AATAGGTCAA AACCAAGGCT CTGGTGGACT 5220
GAGGGAAGGT TTGTAGCTGC GTTTAGTGGT ATACATCTTT AGTCCCAGCA TAGGCAGGTG 5280
AATCTCGAGT TTGAAGCTAG CCTGGTCTAA AAAGGAAGTT CCAAGACTGC CAGGGCCACA 5340
CAGAGGAAA AAAAAACCC TCTAGAAAAA CAAAAATGAA GACAGGTTCT CATGTATCGT 5400
AGATTGGCCT TTAAGTCACT TTACCAAGGA TGATCTTTGA ACTCCTGAGT ACAGACTGCG 5460
GGTGTGTGCT ACCATGCTTT ATGTGGCCCT GGGTTCAAAC ACAGCCCTTC ATATGTATAT 5520
AGCCAAACAC TCTACAACTG AGCTACATCC TCCAGCCTAG GCTGTAAATG TTTTGTGGAG 5580
CTAGATTAGC TGCCTGCCAA CCTTAGAACT GCAAAGCCAT TCCTGACCTG TAAACCTCAG 5640
CTCTCCATCT CTATAAGAGG TATAGCCTGG GCTAATACCG TCCAAGTTAC AACTCCTTGC 5700
TTGCTTTCTG TTCCTTCTAG CCTTGGTGAC TTCCACCAGG AAGAGAATAC CCCCTCTCTA 5760
CCCCTGCTCC AAGACACTGT AGATGCTAGT GTCGGAGTGT TCTCTGTAAC GCGACAGTTC 5820

[X] 6 h

```
CTTCTGTTGC AATAGCCCCC CTGCAACACT GCAATAATCC TTCAGTGTCT CCCCTGGGCT 5880
CAATTCACTT CCTTATTTGA CAAAGTGGAG GTGAGACTTG TATTCTTAA ATGGAGGCT 5940
AGTTATTTTG TCAAAATGCAT GTAATGAACA GACCCGAAGG AATCCTCCAC ACACAAGCCA 6000
GGGAACACCA ACTGGAAGG TACCCCGTCC CAGGGAAGCC TGCTAGGGAG AGGTTCTGTA 6060
GAATCCGAGC CTAGCACCCC AAAGTCATGC ACCCAGTATC CTCTTGTATG ACTGTATATG 6120
TCTATGTCTG GGATCCAGGG CAAATGTGAA TTTCCCTTTG ATTTGGGAGA TTGTTACACAG 6180
GAAGTAGTCC TCCCCTCTCA TGTCCCTCCTA TTGATTGTTT ACAATATTG TACATCTATG 6240
CAAAATACTT GAATGGGCCA TGGTGCCCTTG TTTTGTGTG TTGTTGTAT TTTTTCCTCC 6300
TTGTTTGTAT TTAATTAAA CAAATTGTCA TGAGGAAAAA AAAAAAAAA AA 6352
```


図 7 a

GTGCAAGGA TGACCGAAGN NCGGAGGCGG CGGCCGCGCG TTGAGCGGAA CCTGCCGAAG 60

リーディングフレーム

CCCTCGCTAT GGGGCCGCGC GCGCTCTCGC CCCTTGCCTC TCTGCGACTA AGTGGGCTGC 120
 TGGCGTGTGG CTTGCTGGG CCAGTCCTCG AGGCCGGGCG ACCAGACTTG GAACAGACTG 180
 TCCATCTTTC TTCTTATGAA ATTATTACTC CTTGGAGATT AACTAGAGAA AGAAGGGAAG 240
 CTCTGGGGCC CAGTTCACAG CAGATCTCTT ACGTCATCCA GGGCCAAGGA AACAGCATA 300
 TTATTCACTT GGAAAGAAAC ACAGACCCTT TACCTAATGA TTTTGTAGTT TACACCTACG 360
 ACAAGGAAGG CTCCTTACTC TCTGACCATC CCAACGTACA GAGCCATTGT CACTATCGAG 420
 GCTATGTGGA GGGAGTGCAG AATTCCGCGG TTGCTGTGAG CGCCTGCTTT GGACTCAGAG 480
 GCTTGCTGCA TTTGGAGAAAT GCCAGTTTGG GAATTGAACC TCTGCACAAC AGCTCACACT 540
 TTGAGCACAT ATTTTACCCC ATGGATGGCA TCCACCAGGA GCCTCTGAGA TGTGGAGTCT 600
 CTAACAGGGA CACAGAGAAG GAAGGCACAC AGGGGGATGA GGAGGAGCAT CCGAGTGTCA 660
 CTCAGCTGCT GCGCAGAAGA AGAGCTGTTC TACCACAGAC CCGCTATGTG GAGCTGTTCA 720
 TTGTTGTAGA CAAGGAAAGG TACGACATGA TGGGACGGAA CCAGACTGCT GTGAGAGAAG 780

図 7 b

AGATGATTGG	CTTAGCAAAC	TACCTGGATA	GCATGTACAT	CATGTTAAAC	ATTCGAATTG	840
TGCTGTTGG	ACTAGAAATT	TGGACAGACA	GAAATCCTAT	CAATATAATT	GGAGGAGCTG	900
GAGATGTGCT	GGGCAACTTT	GTTCACTGGC	GGGAAAAGTT	CCTTATAACT	CGTCGGAGAC	960
ACGACAGTGC	ACAGTTGGTT	TTGAAGAAAG	GCTTTGGTGG	AACTGCAGGA	ATGGCGTTTG	1020
TAGGAACAGT	ATGTTCAAGG	AGCCACGCAG	GTGGGATCAA	TGTGTTTGGG	CAAATCACTG	1080
TGGAGACATT	TGCATCCATT	GTTGCTCATG	AATTGGGGCA	TAACCTTGGA	ATGAATCATG	1140
ATGATGGGAG	AGAGTGTTC	TGTGGAGCAA	AGAGCTGTAT	CATGAATTCA	GGAGCATCCG	1200
GGTCCAGAAA	CTTTAGCAGT	TGCAGTGCCG	AGGACTTTGA	GAAGTTAACG	TTGAATAAGG	1260
GAGGAAGCTG	CCTGCTTAAC	ATCCCGAAGC	CTGACGAAGC	CTACAGCGCG	CCCTCCTGTG	1320
GTAATAAGCT	GGTGGACCCT	GGAGAGGAGT	GTGACTGCCG	CACAGCGAAG	GAGTGTGAGG	1380
TGGACCCATG	CTGTGAAGGA	AGCACTTGTA	AGCTCAAGTC	ATTTGCTGAG	TGTGCATATG	1440
GCGACTGTTG	TAAAGATTGC	CAGTTCCTTC	CAGGAGGCTC	CATGTGCAGA	GGGAAGACCA	1500
GTGAGTGTGA	TGTTCTTGAG	TACTGCAACG	GTTCTCTCTCA	GTTCTGCCCG	CCAGATGTCT	1560
TCATTCAGAA	TGGATATCCT	TGCCAGAACA	GCAAAGCCTA	CTGCTACAAT	GGCATGTGCC	1620
AATATTATGA	CGCGCAGTGT	CAGGTCATCT	TTGGTTCAAA	GGCTAAGGCT	GCCCCAAGAG	1680

図 7 c

ATTGCTTCAT	TGAAGTCAAT	TCTAAGGTG	ACAGATTTGG	CAACTGTGGT	TTCTCCGGCA	1740
GTGAGTACAA	GAAGTGTGCC	ACTGGGAACG	CGCTGTGTGG	AAAGCTTCAA	TGCGAGAATG	1800
TACAGGACAT	GCCGGTGTTT	GGAATAGTAC	CAGCTATCAT	TCAGACACCC	AGTCGAGGCA	1860
CCAAATGCTG	GGGTGTGGAT	TTCCAGCTTG	GTTCGGACGT	TCCAGACCCA	GGGATGGTGA	1920
ATGAAGGCAC	CAAATGTGAT	GCTGGCAAGA	TTTGCAGGAA	TTTTTCAGTG	GTAAATGCTT	1980
CTGTCCTGAA	TTATGACTGT	GACATTTCAGG	GAAATGTCA	TGGCCATGGG	GTATGTAACA	2040
GCAATAAGAA	TTGTCACTGT	GAAGATGGCT	GGGCTCCCCC	ACACTGTGAC	ACCAAAGGAT	2100
ATGGAGGAAG	CGTGGACAGC	GGGCCGACGT	ATAATGCAAA	GAGCACAGCA	CTGAGGGACG	2160
GGCTTCTGGT	CTTCTTCTTC	CTAATCGTCC	CCCTTGTTGC	GGCTGCCATT	TTCTCTCTTTA	2220
TCAAGAGAGA	TGAACTACGG	AAACCTTCA	GGAAGAAGAG	ATCACAAAATG	TCAGATGGCA	2280
GAAATCAAGC	AAACGTCTCT	AGACAGCCAG	GAGATCCTAG	TATCTCCAGA	CCACCAGGGG	2340
GCCCAAATGT	CTCCAGACCA	CCAGGGGGCC	CAGGTGTCTC	CAGACCACCA	GGGGGCCCCAG	2400
GTGTCTCCAG	ACCACCAGGG	GGCCCAGGTG	TCTCCAGACC	GCCACCTGGG	CATGGAACA	2460
GATTCCCAGT	ACCAACCTAC	GCCGCCAAGC	AGCCTGCGCA	GTTCCTCGTCA	AGGCCACCTC	2520
CACCACAACC	GAAAATATCT	TCTCAGGGAA	ACTTGATTCC	GGCTCGGGCC	GCTCCTGCAC	2580

図 7 d

リーディング

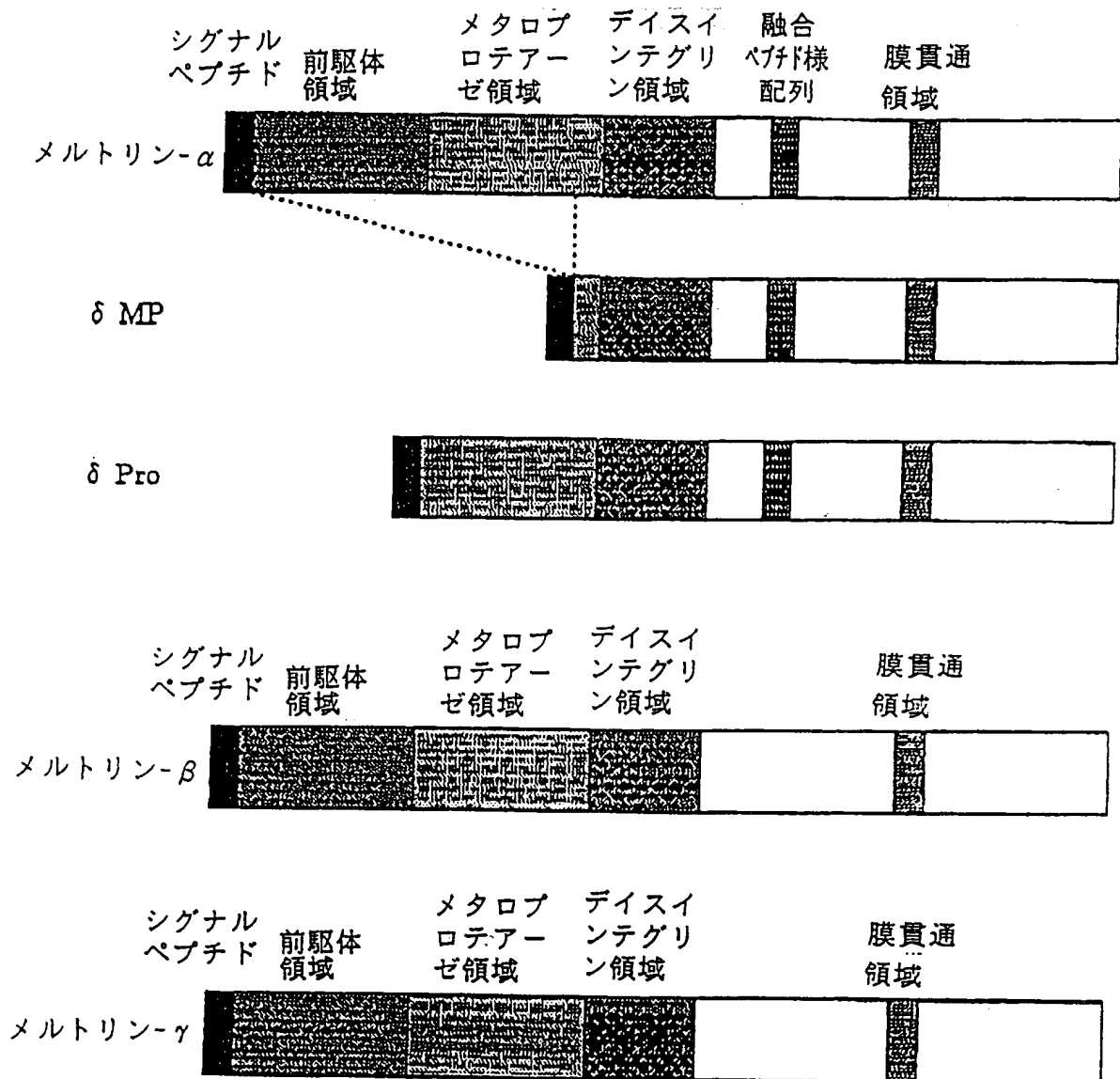
フレーム

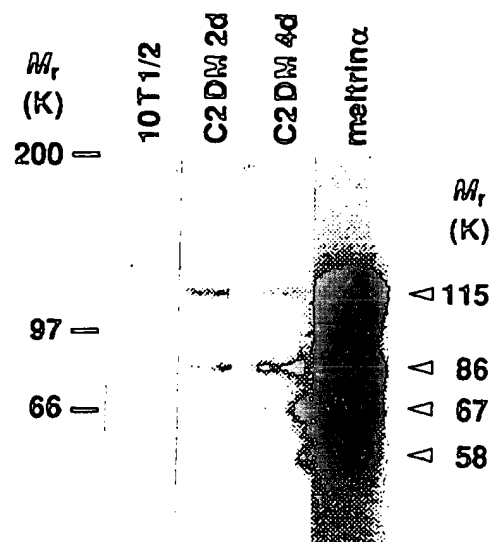
CTCCTTTATA TAGCTCCCTC ACCTGATAGT AGAATATTAG AATCTTATTT TTAAATGTC	2640
TTCAGGGAAC TGAGCAAATG TTTGTTGTTT TTTTTCCTTCTTCT TGAAAAGCCT	2700
TTCTCTTCCA ACCATGAATG AACACAAACC ACCACAAAC AAGCTTTATT AACACAGGAG	2760
CCTAGTGGGG ATTGCGAAAC ACAGGAATGT GCAGGCGCTC CGGGGGGTGT AAAGTGAACG	2820
TTTCCATCGT TAGAATGTTT TCTCTGGCCA TTTGTGGATT TAATGCACCT GACGTGGATT	2880
AAGTTATTCT GAGCATGTTA CTGTAATGAT TCTCAAATTA ACTGTATTAG TGTAAGCTTT	2940
GTCACATGCG GCTAAACGTA ATCCTGACTT TTTGACCCCA GTTACCATTA ATAGTTTCTG	3000
GTTGACCATT TGAACATGTA TTAACCTAGG AAGACTAATT GCCAATAACG TCTGCATTTT	3060
CATCTTGCAT GGATTAAACAG CCATTTATAT GGACTTATGT CTCCTAATGC ACAAGAAGC	3120
AGATATCTCG AAGGAGCTTA CACAAGAACC ACAATTACTA GATCATGATA TACTTGGAAG	3180
GTGTGAAATA TGGTGTGTAC TCAGTTATTG GCTTCCATTT TTWATGATCT TTCAACTATA	3240
ACAATTATGA TAGAAATCGA TTAAACACAA TCAGTTATGG GCTTCCATTT TCAAATATCT	3300
TTTCAACTGT AATGACTATG ACAGGAACTG ATTCAACTCT CAATTTTCTT TATGCATCAT	3360

図 7 e

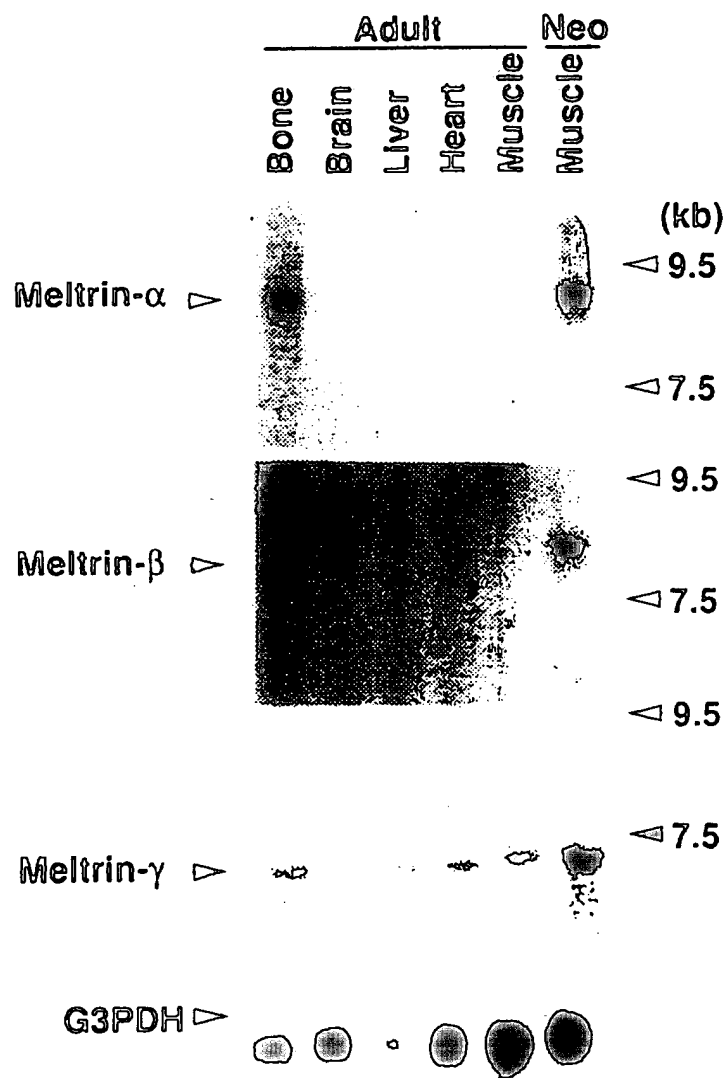
```
GGTAAAGCAT TGCAGCAGTG TTGTTTTGTT TGAAGTGCAC ACTCTATGGT ACGAGGTGTT 3420
TAGTATACCC AAGCAGATAG GTGTCGATCG AACAGGAGCA GGGAGAATAC TTCCAACAGT 3480
TGAGGTGTTA CCAAACTTCA TGAGAAATTC TGAAGTCTT AACTCTAAAC TCTGAATTTC 3540
AAAGCTTGAT GTGAAGTCCT CTAGAATGTT TACATTACT AAGTGTGCT GGGTCCTGTC 3600
TCTTTTGACT AATATTTTCG TAAACATTAG GCTGGAGAAA GGAAGGAAGC AGTGGTTTCC 3660
TTAGATAACT ACAGAAATTAT ACTGGTCTCT GGGATTACTC TCTCAGCTGT ATTAAATGA 3720
ATTTGTACTT TGAAAGGAAT GATATTGACA CTAAAATTTT AACATTAA ATTTTTCAT 3780
AATCTTTCAT AAAGAAGTTT AATAATAGGT ATATTAACTG AATTTCATTA GTTTTAA 3840
ATAATATTGT TTGTGTATAT ATACATATTA AAATAAAAC ATTTACAACA AATAAAATAC 3900
TTGAAATTCT AAAAAAAAAA AAAAAAAAAA A 3931
```

図 8





☒ 9



10

57 / 90

図 11a

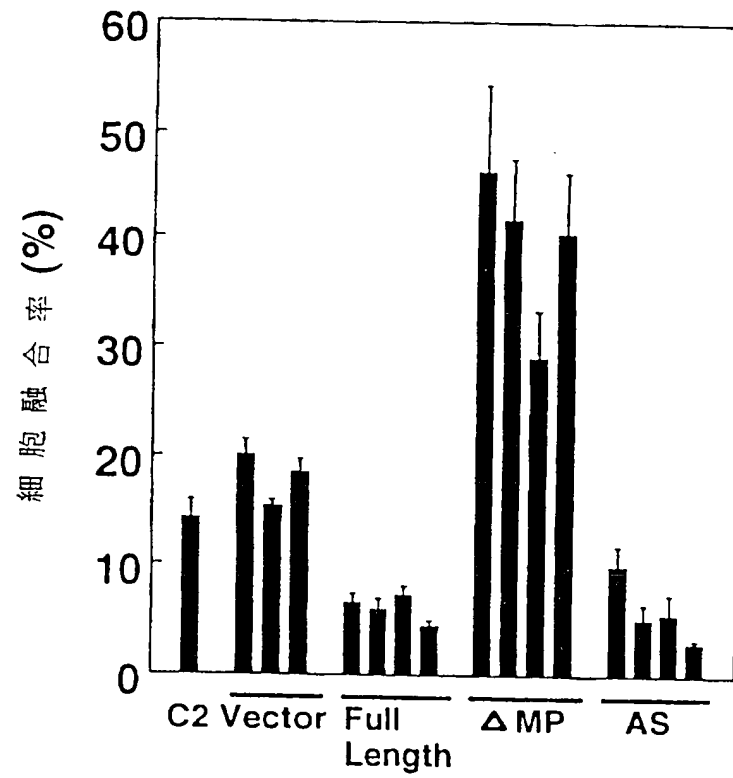
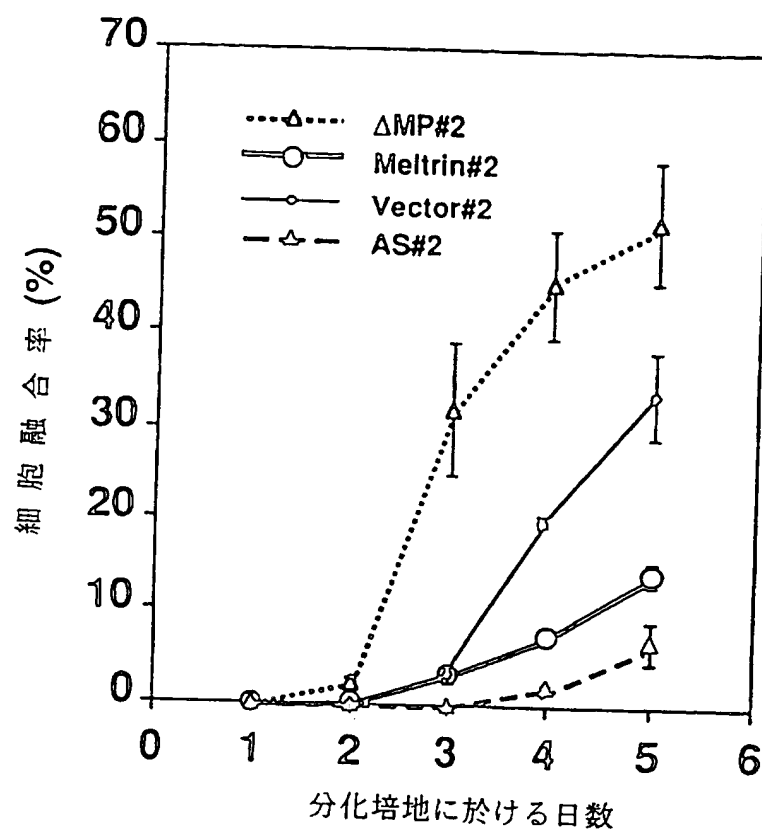


図 11b



1 2 a

10	20	30	40	50	60
AAGCCTGCAGGAACAGCGTGCAGGACTCCAGCAACTCCTGTGACCTCCCAGAGTTCTGC					
K P A G T A C R D S S N S C D L P E F C					20
70	80	90	100	110	120
ACAGGGCCAGCCCTCACTGCCAGCCAAACGTGTACCTGCACGATGGGCACATCATGTCAG					
T G A S P H C P A N V Y L H D G H S C Q					40
130	140	150	160	170	180
GATGTGGACGGCTACTGCTANAATGGCATCTGCCAGACTCACGAGCAGAGTGTCACG					
D V D G Y C X N G I C Q T H E Q Q C V T					60
190	200	210	220	230	240
CTCTGGGACCAGGTGCTAAACCTGCCCTGGGATCTGCTTTGAGAGAGTCAATTCTGCA					
L W G P G A K P A P A P G I C F E R V N S A					80
250	260	270	280	290	300
GGTGAACCTTATGGCAACTGTGGCAAAGTCTCGAAGAGTTCCCTTTGCCAAATGCGAGATG					
G E P Y G N C G K V S K S S F A K C E M					100

12b
 310 320
 AGAGATGCTAAATCGGCAAG
 R D A K C G K 107

13 a

10 20 30 40 50 60
GCAAAGAGCTGCATCATGAATTCAGGAGCATCGGGTTCCAGAACTTTAGCAGTTGCAGT
A K S C I M N S G A S G S R N F S S C S 20

70 80 90 100 110 120
GCAGAGGACTTTGAGAAAGTTAACTTTAAATAAGGAGGAAACTGCCCTTCTTAATATCCA
A E D F E K L T L N K G G N C L L N I P 40

130 140 150 160 170 180
AAGCCTGATGAAGCCTATAGTGCTCCCTCCTGTGGTAATAAGTTGGTGGACGCTGGGGAA
K P D E A Y S A P S C G N K L V D A G E 60

190 200 210 220 230 240
GAGTGTGACTGTGGTACTCCAAAGGAATGTGAATTGGACCCCTTGCTGCGAAGGAAGTACC
E C D C G T P K E C E L D P C C E G S T 80

250 260 270 280 290 300
TGTAAGCTTAAATCATTTGCTGAGTGTGCATATGCTGACTGTTGTAAAGACTGTGCGTTC
C K L K S F A E C A Y G D C C K D C R F 100

図 1 3 b

310	320	330	340	350	360
CTTCCAGGAGTACTTTATGCCGAGGAAACCAGTGAGTGTGATGTTCCAGAGTACTGC					
L P G G T L C R G K T S E C D V P E Y C					120
370	380	390	400	410	420
AATGGTTCTTCAGTCTGTCAGCCAGATGTTTTATTTCAGAAATGGATATCCTTGCCAG					
N G S S Q F C Q P D V F I Q N G Y P C Q					140
430	440	450	460	470	480
AATAACAAAGCCTATTGCTACAACGGCATGTGCCAGTATTATGATGCTCAATGTCAAGTC					
N N K A Y C Y N G M C Q Y Y D A Q C Q V					160
490	500	510	520	530	540
ATCTTTGGCTCAAAGCCAAGGCTGCCCCCAAGATTGTTTCATTGAAGTGAATTCTAAA					
I F G S K A K A A P K D C F I E V N S K					180
550	560	570	580	590	600
GGTGACAGATTTGGCAATTGTGGTTTCTCTGGCAATGAATACAAGAAAGTGTCCTGGG					
G D R F G N C G F S G N E Y K K C A T G					200

☒ 1 3 c

610	620	630	640	650	660
AATGCTTTGTGTGGAAAGCTTCAGTGTGAGAAATGTACAAGAGATACCTGTATTGGAATT					
N A L C G K L Q C E N V Q E I P V F G I					220
670	680	690	700	710	720
GTGCCTGCTATTATTCAAACGCCCTAGTCGAGGCACCAAAATGTTGGGGTGTGGATTTCAG					
V P A I I Q T P S R G T K C W G V D F Q					240
730	740	750	760	770	780
CTAGGATCAGATGTTCCAGATCCTGGGATGGTTAACGAAGGCACAAAATGTGGTGTCTGGA					
L G S D V P D P G M V N E G T K C G A G					260
790	800	810	820	830	840
AAGATCTGTAGAAACTTCCAGTGTGTAGATGCTTCTGTTCTGAATTATGACTGTGATGTT					
K I C R N F Q C V D A S V L N Y D C D V					280
850	860	870	880	890	900
CAGAAAAAGTGCATGGACATGGGGTATGTAATAGCAATAAGAAATGTCACTGTGAAAAT					
Q K K C H G H G V C N S N K N C H C E N					300

☒ 1 3 d
910 920 930 940 950 960
GGCTGGCTCCCCAAATTGTGAGACTAAAGGATACGAGATCAAGCTTATCGATACCGTCG
G W L P Q I V R L K D T R S S L S I P S 320

ACCTCGA
T S 322

図 14a

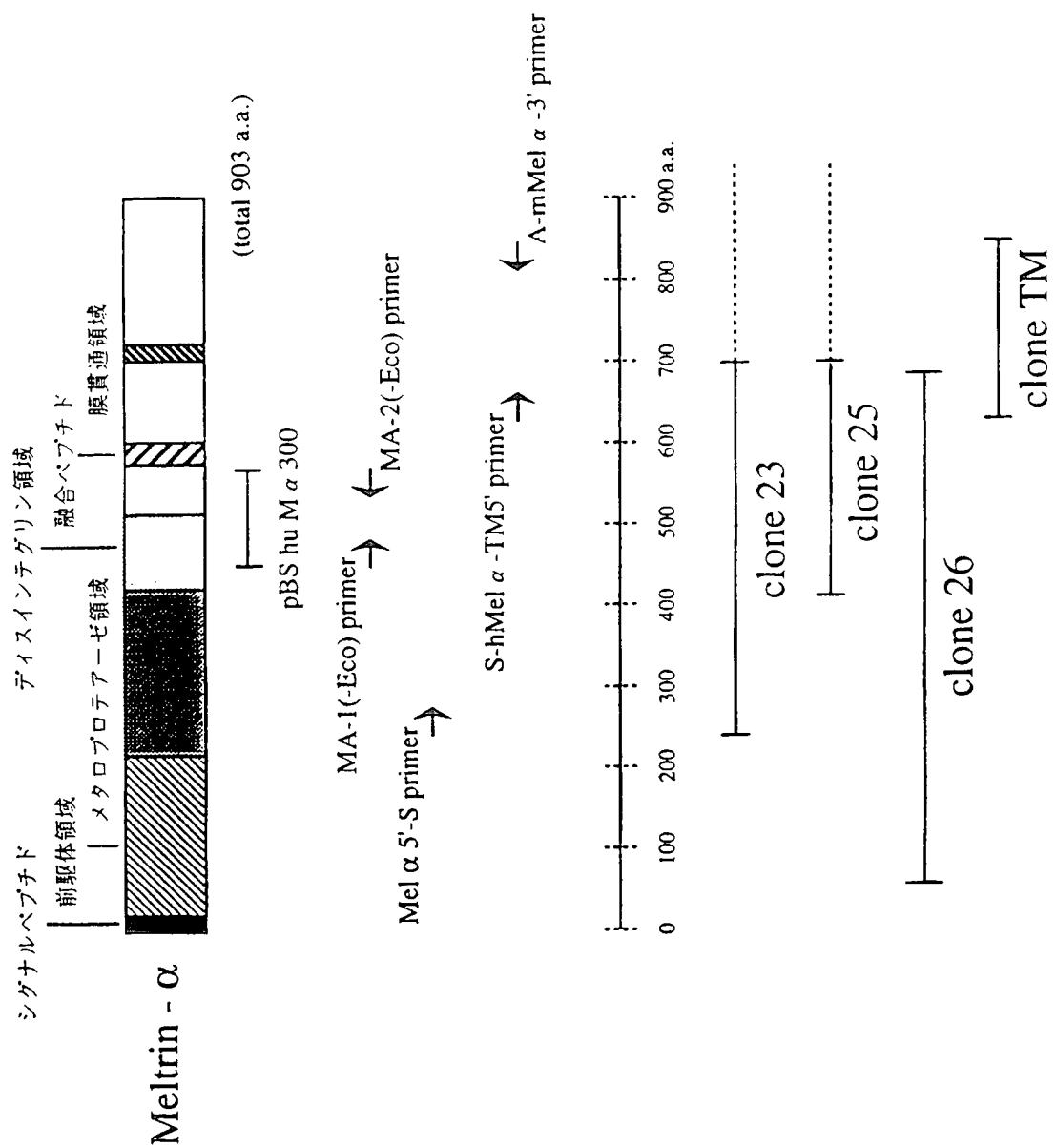
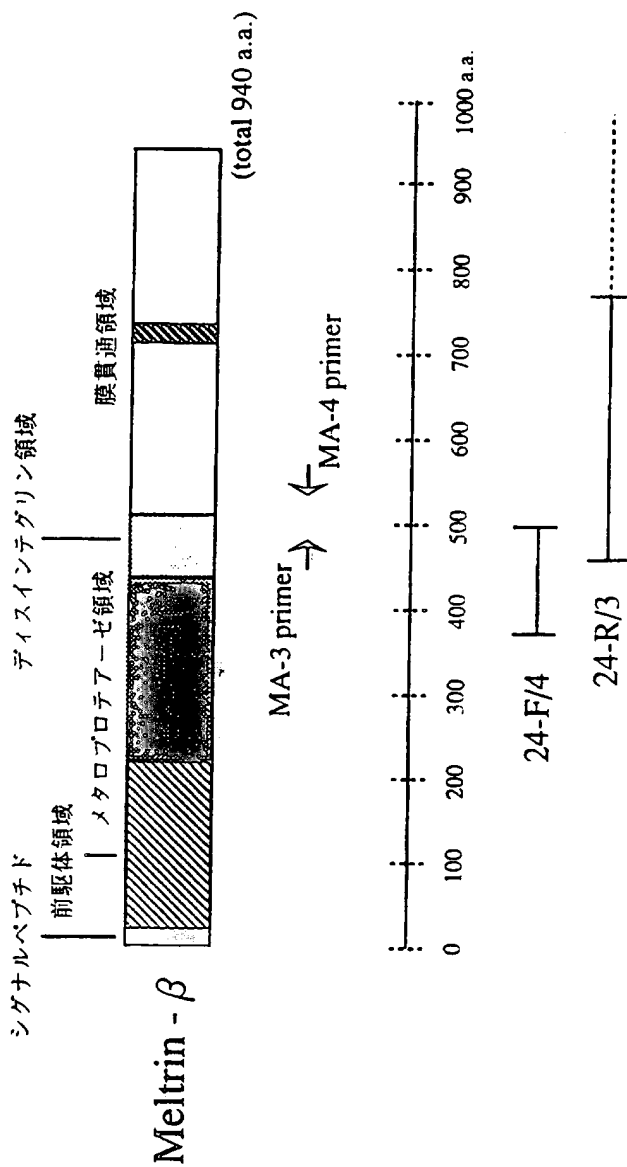


図 1 4 b



15 a

GGGACCTCTGGATCCCAAGAGCTTCGACTCCAAGAATCATCCAGAAGTGCTGAAT	60
G D L W I P V K S F D S K N H P E V L N	20
ATTCGACTACAACGGGAAAGCAAAAGAACTGATCATAAATCTGGAAAGAAATGAAGTCTC	120
I R L Q R E S K E L I I N L E R N E G L	40
ATTGCCAGCAGTTTTCACGGAAACCCACTATCTGCAAGACGGTACTGATGTCTCCCTCGCT	180
I A S S F T E T H Y L Q D G T D V S L A	60
CGAAATTACACGGGTCACTGTTACTACCATGGACATGTACGGGGATATTCTGATTCAGCA	240
R N Y T G H C Y Y H G H V R G Y S D S A	80
GTCAGTCTCAGCACGTGTTCTGGTCTCAGGGGACTTATTGGGTTTGAAAATGAAAGCTAT	300
V S L S T C S G L R G L I G F E N E S Y	100
GTCTTAGAACCAATGAAAAGTGCAACCAACAGATACAAACTCTTCCCAGCGAAGAAGCTG	360
V L E P M K S A T N R Y K L F P A K K L	120
AAAAGCGTCCGGGGATCATGTGGATCACATCACAAACACACCAACCTCGCTGCCAAAGAAT	420
K S V R G S C G S H H N T P N L A A K N	140

15b

GTGTTCCACCCTCTCAGACATGGGCAAGAAGGCATAAAGAGAGACCCCTCAAGCA	480
V F P P P S Q T W A R R H K R E T L K A	160
ACTAAGTATGTGGAGCTGGTGATCGTGGCAGACAACCGAGAGTTTCAGAGGCAAGGAAAA	540
T K Y V E L V I V A D N R E F Q R Q G K	180
GATCTGGAAAAAGTTAAGCAGCGATTAAATAGAGATTGCTAATCACGTTGACAAGTTTAC	600
D L E K V K Q R L I E I A N H Y D K F Y	200
AGACCACTGAACATTCGGATCGTGTGGTAGGCGTGGAAGTGTGGAATGACATGGACAAA	660
R P L N I R I V L V G V E V W N D M D K	220
TGCTCTGTAAGTCAGGACCCATTACCCAGCCCTCCATGAATTTCTGGACTGGAGGAAGATG	720
C S V S Q D P F T S L H E F L D W R K M	240
AAGCTTCTACCTCGCAAAATCCCATGACAATGCGCAGCTTGTCAGTGGGGTTATTCCAA	780
K L L P R K S H D N A Q L V S G V Y F Q	260
GGGACCACCATCGGGCATGGCCCCCAATCATGAGCATGTGCACGGCAGACCAAGTCTGGGGGA	840
G T T I G M A P I M S M C T A D Q S G G	280

[X] 15 c

ATTGTCATGGACCAATTCAGACAATCCCCCTTGGTGCAGCCGTGACCCCTGGCACATGAGCTG 900
I V M D H S D N P L G A A V T L A H E L 300

GGCCACAATTTTCGGGATGAATCATGACACACTGGACAGGGGCTGTAGCTGTCAAAATGCGG 960
G H N F G M N H D T L D R G C S C Q M A 320

GTTGAGAAAGGAGGCTGCATCATGAACGCTTCCACCGGGTACCCCAATTTCCCATGGTGTTT 1020
V E K G G C I M N A S T G Y P F P M V F 340

AGCAGTTGCAGCAGGAAGGACTTGGAGACCAGCCTGGAGAAAGGAATGGGGGTGTGCCTG 1080
S S C S R K D L E T S L E K G M G V C L 360

TTTAACCTGCCGGAAGTCAGGGAGTCTTTTCGGGGGCCAGAAAGTGTGGGAACAGATTGTG 1140
F N L P E V R E S F G G Q K C G N R F V 380

GAAGAAGGAGAGGAGTGTGACTGTGGGAGCCAGAGGAATGTATGAATCGCTGCTGCAAT 1200
E E G E E C D C G E P E C M N R C C N 400

GCCACCACCTGTACCCCTGAAGCCGACCGCTGTGTGCGCACATGGGCTGTGCTGTGAAGAC 1260
A T T C T L K P D A V C A H G L C C E D 420

[X] I 5 d

TGCCAGCTGAAGCCTGCAGGAACAGCGTGCAGGGACTCCAGCAACTCCTGTGACCTCCCA	1320
C Q L K P A G T A C R D S S N S C D L P	440
GAGTTCTGCACAGGGCCAGCCCTCACTGCCCAGCCCAACGTGTACCTGCACGATGGGCAC	1380
E F C T G A S P H C P A N V Y L H D G H	460
TCATGTCAGGATGTGGACGGCTACTGCTACAAATGGCATCTGCCAGACTCACGAGCAGCAG	1440
S C Q D V D G Y C Y N G I C Q T H E Q Q	480
TGTGTCACGCTCTGGGGACCAGGTGCTAAACCTGCCCTGGGATCTGCTTTGAGAGAGTC	1500
C V T L W G P G A K P A P G I C F E R V	500
AATTCTGCAGGTGATCCTTATGGCAACTGTGGCAAAAGTCTCGAAGAGTTCCTTTGCCAAA	1560
N S A G D P Y G N C G K V S K S S F A K	520
TGCGAGATGAGAGATGCTAAATGTGGAAAAATCCAGTGTCAAGGAGGTGCCAGCGCGCCA	1620
C E M R D A K C G K I Q C Q G G A S R P	540
GTCATTGGTACCAATGCCGTTTCCATAGAAACAAACATCCCCCTGCAGCAAGGAGGCCGG	1680
V I G T N A V S I E T N I P L Q Q G G R	560

[X] 1 5 e

ATTCTGTCCGGGGACCCACGTGTACTTGGCCGATGACATGCCGGACCCAGGGCTTGTG 1740
I L C R G T H V Y L G D D M P D P G L V 580

CTTGCAGGCACAAAGTGTGCAGATGGAAAAATCTGCCTGAATCGTCAATGTCAAAATATT 1800
L A G T K C A D G K I C L N R Q C Q N I 600

AGTGTCTTTGGGGTTTACGAGTGTGCAATGCAGTGCCACGGCAGAGGGGTGTGCAACAAC 1860
S V F G V H E C A M Q C H G R G V C N N 620

AGGAAGAACTGCCACTGCGAGGCCCACTGGGCACCTCCCTTCTGTGACAAAGTTGGCTTT 1920
R K N C H C E A H W A P P F C D K F G F 640

GGAGGAAGCACAGACAGCGGGCCCCATCCGGCAAGCAGAAGCAAGCGGAAGCTGCAGAG 1980
G G S T D S G P I R Q A E A R Q E A A E 660

TCCAACAGGGAGCGGGCCAGGGCCAGGAGCCCGTGGGATCGCAGGAGCATGCGTCTACT 2040
S N R E R G Q G Q E P V G S Q E H A S T 680

GCCTCACTGACACTCATCTGAGCCCTCCCATGACATGGAGACCCGTGACCAGTGTGCTGC 2100
A S L T L I * 686

[X] 1 5 f

AGAGGAGGTACGGGTCCCCAAGGCCCTCCTGTGACTGGCAGCATTGACTCTGTGGCTTTG 2160
CCATCGTTTCCATGACAACAGACACAAACACAGTTCTCGGGGCTCAGGAGGGAAAGTCCAG 2220
CCTACAGGCACGTCTGCAGAAACAGTGCAAGGAGGGCAGCGACTTCCTGGTTGAGCTT 2280
CTGCTAAACATGGACATGCTTCAGTGTCTCCTGAGAGAGTAGCAGGTTACCACTCTG 2340
GCAGGCCCCAGCCCTGCAGCAAGGAGGAGAGGACTCAAAGTCTGGCCCTTTCACCTGAGC 2400
CCCCACAGCAGTGGGGGAGAGCAAGGTTGGGCCCAGTGTCCTTCCCECAGTGACAC 2460
CTCAGCCCTTGGCAGCCCTGATGACTGGTCTCTGGCTGCAACTTAATGCTCTGATATGGCT 2520
TTTAGCATTTTATATGAAAATAGCAGGGTTTTAGTTTTTAATTTATCAGAGACCCCTGC 2580
CACCCATTCCATCTCCATCCAAGCAAACTGAATGGCATTGAAACAAACTGGAGAAAGAAG 2640
TAGGAGAAAGGGCGGTGAACCTCTGGCTCTTTGCTGTGGACATGCCGTGACCAGCAGTACTC 2700
AGGTTTGAGGGTTTGCAGAAAGCCAGGGAAACCCACAGAGTCACCAACCCCTTCATTTAACA 2760
AGTAAGAAATGTTAAAAAGTGAAAACAAATGTAAGAGCCTAACTCCATCCCCCGTGGCCATT 2820
ACTGCATAAAATAGAGTGCATCCCGCCC 2848

図16

GCG GAA GAG TGT GAT TGT GGA GAA GAA GAG GAA TGT AAC AAC CCC TGC TGC AAT GGC TCT	60
G E E C D C G E E E C N N P C C N A S	20
AAT TGT ACC CTG AGG CCG GGG GGG GAG TGT GCT CAC GGC TCC TGC TGC CAG TGT AAG	120
N C T L R P G A E C A H G S C C H Q C K	40
CTG TTG GCT OCT GGG ACC CTG TGC CCG GAG CAG GGC AGG CAG TGT GAC CTC CCG GAG TTC	180
L L A P G T L C R E Q A R Q C D L P E F	60
TGT ACG GGC AAG TCT CCC CAC TGC OCT ACC AAC TTC TAC CAG ATG GAT GGT ACC CCC TGT	240
C T G K S P H C P T N F Y Q M D G T P C	80
GAG GGC GGC CAG GGC TAC TGC TAC AAC GGC ATG TGC CTC ACC TAC CAG GAG CAG TGC CAG	300
E G G Q A Y C Y N G M C L T Y Q E Q C Q	100
CAG CTG TGG GGA CCC GGA GGC GGA OCT GGC OCT GAC CTC TGC TTC GAG AAG CTG AAT GTG	360
Q L W G P G A R P A P D L C F E K V N V	120
GCA GGA GAC ACC TTT GGA AAC TGT GGA AAG GAC A	394
A G D T F G N C G K D	131

17 a

```

CGGAGCTGCCACTGGGCACCCCTTTCCCAAAGTGTTCATGGATGCAACAGGAGGAGCT    60
G A A T G H P F P K V F N G C N R R E L    20

GGACAGGTATCTGCAGTCAGGTGGTGGAAATGTGTCTCTCCAACATGCCAGACACACAGGAT    120
D R Y L Q S G G G M C L S N M P D T R M    40

GTTGTATGGAGGCCGGAGGTGTGGGAACGGGTATCTGGAAGATGGGGAAGAGTGTGACTG    180
L Y G G R R C G N G Y L E D G E C D C    60

TGGAGAAGAAGAGGAATGTAACAACCCCTGCTGCAATGCCCTCTAATTGTACCCTGAGGCC    240
G E E E C N N P C C N A S N C T L R P    80

GGGGGGGAGTGTGCTCACGGCTCCTGCTGCCACCAGTGTAAAGCTGTTGGCTCCTGGGAC    300
G A E C A H G S C C H Q C K L L A P G T    100

CCTGTGCCCGGAGCAGGCCAGGCAGTGTGACCTCCCGGAGTTCTGTACGGGCAAGTCTCC    360
L C R E Q A R Q C C D L P E F C T G K S P    120

CCACTGCCCTACCAACTTCTACCAGATGGATGGTACCCCTGTGAGGGCGGCCAGGCCTA    420
H C P T N F Y Q M D G T P C E G G Q A Y    140

```

17b

CTGCTACAACGGCATGTGCCTCACCTACCAGGAGCAGTGCCAGCAGCTGTGGGGACCCGG 480
C Y N G M C L T Y Q E Q C Q Q L W G P G 160

AGCCCGACCTGCCCTTGACCTCTGCTTCGAGAAGGTGAATGTGGCAGGAGACACCTTTGG 540
A R P A P D L C F E K V N V A G D T F G 180

AAACTGTGGAAGGACATGAATGGTGAACACAGGAAGTGCAACATGAGAGATGCGAAGTG 600
N C G K D M N G E H R K C N M R D A K C 200

TGGGAAGATCCAGTGTGAGAGCTCTGAGGCCCCGGCCCTGGAGTCCAACGGGTGCCCAT 660
G K I Q C Q S S E A R P L E S N A V P I 220

TGACACCACTATCATGAATGGGAGGCAGATCCAGTGCCGGGGCACCCACGTCTACCG 720
D T T I I M N G R Q I Q C R G T H V Y R 240

AGGTCCCTGAGGAGGGGTGACATGCTGGACCCAGGGCTGGTGATGACTGGAACCAAGTG 780
G P E E E G D M L D P G L V M T G T K C 260

TGGCTACAACCATATTTGCCCTTGAGGGGCAGTGCAGGAACACCTCCTTCTTTGAAACTGA 840
G Y N H I C L E G Q C R N T S F F E T E 280

☒ 17 c

AGCGTGTGGGAAGAAGTGCAATGGCCATGGGGTCTGTAAACAACCAAGAACTGCCACTG	900
G C G K K C N G H G V C N N N Q N C H C	300
CCTGCCGGGCTGGGCCCCCGCCCTTCTGCAACACACCGGGCCACGGGGGCAGTATCGACAG	960
L P G W A P P F C N T P G H G G S I D S	320
TGGGCCATATGCCCCCTGAGAGTGTGGTCTCTGTGGTAGCTGGAGTGTGGTGCCATCTT	1020
G P M P P E S V G P V A G V L V A I L	340
GGTGTGGGGTCCCTCATGTGATGTACTACTGTCTGCAGACAGACAACAACCTAGGCCA	1080
V L A V L M L M Y Y C C R Q N N K L G Q	360
ACTCAAGCCCTCAGCTCTCCCTTCCAAGCTGAGGCAACAGTTCAGTTGTCCCTTCAGGGT	1140
L K P S A L P S K L R Q Q F S C P F R V	380
TTCTCAGAACAGCGGGACTGGTCATGCCAACCCCACTTTCAAG	1183
S Q N S G T G H A N P T F K	394

図18a モノクローナル抗体作製に用いたペプチド

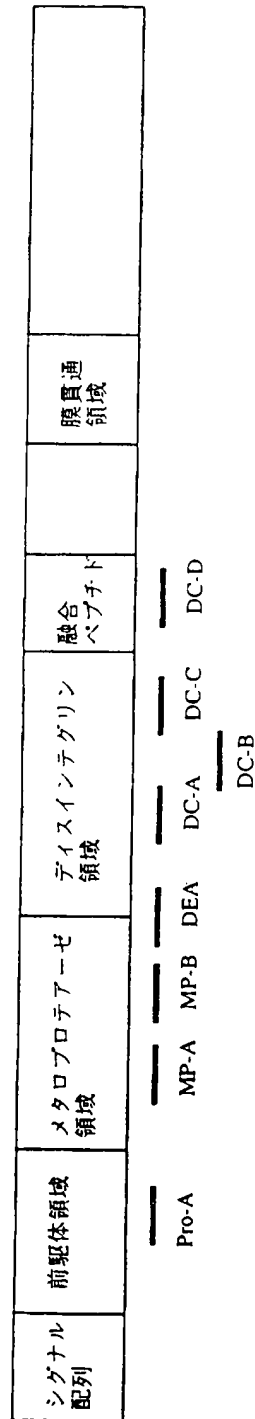


図18b モノクローナル抗体作製に用いたペプチド配列

No.	名称	配列 (N末-C末)
1	Pro-A	TTDSYKLVPAESMTNIC
2	MP-A	ADNREFQRQCKDLEKVKC
3	MP-B	FTRLHEFLDWRKIKC
4	DC-A	QLKPPGTACRGSSNSC
5	DC-B	GTACRGSSNSCDLPEFC
6	DC-C	GKDSKSAFAKCELRDAKC
7	DC-D	QGGASRPVIGTNAVSIETNIC
8	DE-A	LFNLPEVKQAEGRKC

図 1 9 抗メルトリンモノクローナル抗体を用いたウエスタンブロッティング

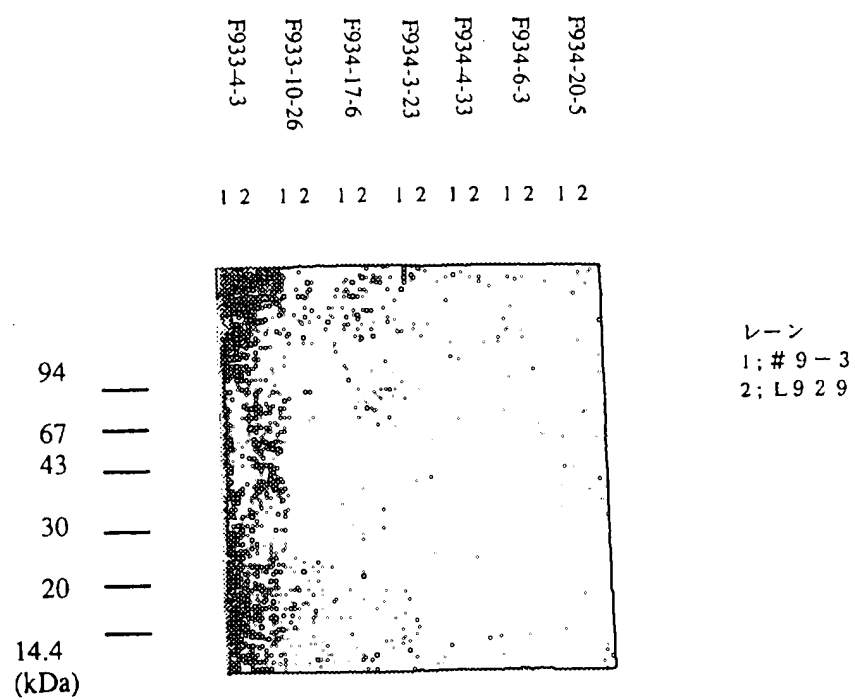


図 20 C2 細胞の筋管形成に対する抗メルトリン抗体の効果

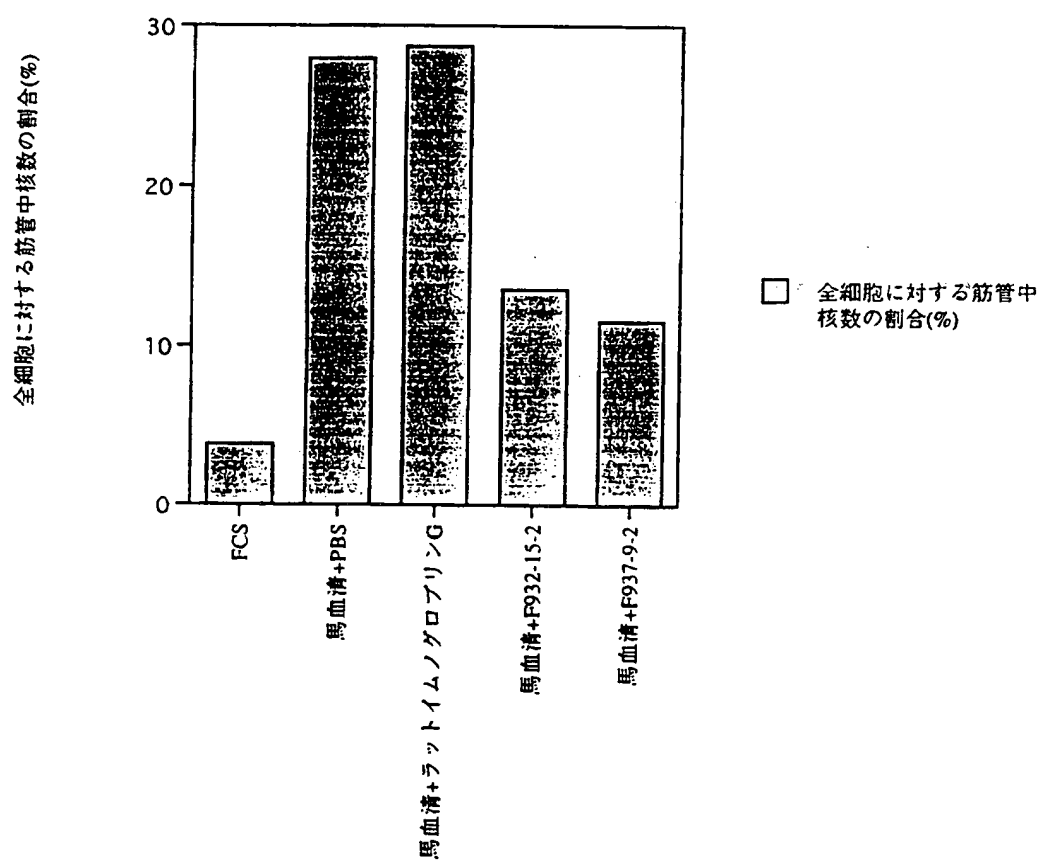


図 2 1

マウス全骨細胞による吸収窩形成に及ぼす作用

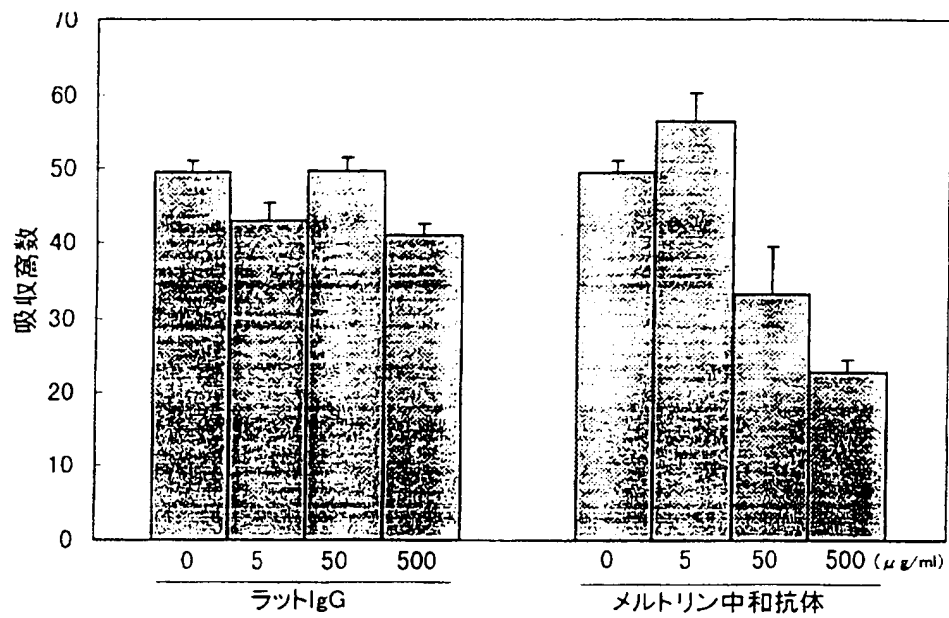


図 2 2

低Ca食マウスにおける血清Ca値に対する作用

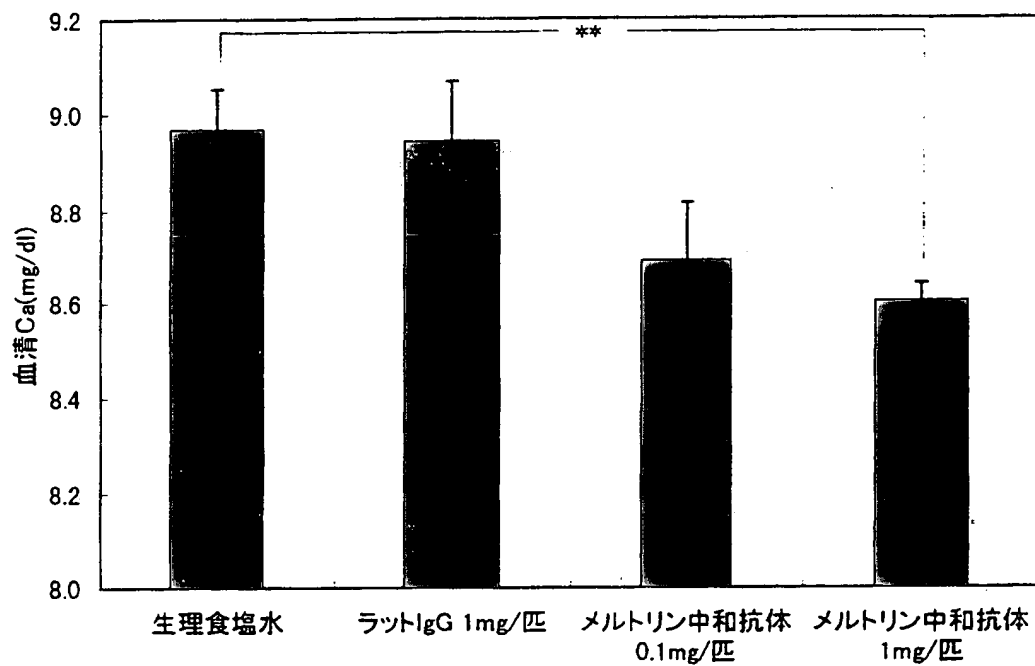
**: $p < 0.01$ (t-test)

図 23 a

```

GCACAAAGTGTGCAGATGGAAAAATCTGCCTGAATCGTCAATGTCAAAATATTAGTGTCT    60
T K C A D G K I C L N R Q C Q N I S V F    20

TTGGGGTTCACGAGTGTGCAATGCAGTGCACGCCGACAGGGGTCTGCAACAACAGGAAGA    120
G V H E C A M Q C H G R G V C N N R K N    40

ACTGCCACTGCGAGGGCCCACTGGGCACCTCCCTTCTGTGACAAGTTTGGCTTTGGAGGAA    180
C H C E A H W A P P F C D K F G F G G S    60

GCACAGACAGCGGCCCCCATCCGGCAAGCAGATAACCAAGTTTAACCATAGGAATTCGG    240
T D S G P I R Q A D N Q G L T I G I L V    80

TGACCATCCTGTGTCTTCTTGCTGCCGGATTGTGGTTTATCTCAAAAGGAAGACCTTGA    300
T I L C L L A A G F V V Y L K R K T L I    100

TAGGACTGCTGTTTACAAATAAGAAGACCACCATTTGAAAACTAAGGTGTGTGCGCCCTT    360
R L L F T N K K T T I E K L R C V R P S    120

CCCCGCCACCCCGTGGCTTCCAACCCTGTGAGGCTCACCTCGGCCACCTTGGAAAAGGCC    420
R P P R G F Q P C Q A H L G H L G K G L    140

```

23b

TGATGAGGAAGCCGCCAGATTCTACCCACCGAAGGACAATCCCAGGAGATTGCTGCAGT 480
M R K P P D S Y P P K D N P R R L L Q C 160

GTCAGAATGTTGACATCAGCAGACCCCTCAACGGCCTGAATGTCCCTCAGCCCCCAGTCAA 540
Q N V D I S R P L N G L N V P Q P Q S T 180

CTCAGCGAGTGCCTTCTCCCTCCACCGGGCTCCACGTGCACCTAGCGTCCCTGCCAGAC 600
Q R V L P P L H R A P R A P S V P A R P 200

CCCTGCCAGCCAGCCTGCACCTTA 624
L P A K P A L 207

24 a

```

CGGAGCTGCCACTGGGCACCCCTTTCCCAAAGTGTTCATGGATGCAACAGGAGGAGCT 60
G A A T G H P F P K V F N G C N R R E L 20

GGACAGGTATCTGCAGTCAGGTGGTGAATGTGTCTCTCCAACATGCCAGACACCCAGGAT 120
D R Y L Q S G G G M C L S N M P D T R M 40

GTTGTATGGAGGCCGGAGGTGTGGGAACGGGTATCTGGAAGATGGGGAAGAGTGTGACTG 180
L Y G G R R C G N G Y L E D G E E C D C 60

TGGAGAAGAAGAGGAATGTAACAACCCCTGCTGCAATGCCCTCTAATTGTACCCTGAGGCC 240
G E E E C N N P C C N A S N C T L R P 80

GGGGCGGAGTGTGCTCAGGGCTCCTGCTGCCACCAGTGTAAGCTGTTGGCTCCTGGGAC 300
G A E C A H G S C C H Q C K L L A P G T 100

CCTGTGCCCGGAGCAGGCCAGGAGTGTGACCTCCCGGAGTTCTGTACGGGCAAGTCTCC 360
L C R E Q A R Q C C D L P E F C T G K S P 120

CCACTGCCCTACCAACTTCTACCAGATGGATGGTACCCCTGTGAGGGCGGCCAGGCCTA 420
H C P T N F Y Q M D G T P C E G G Q A Y 140

```

24b

CTGCTACAACGGCATGTGCCTCACCTACCAGGAGCAGTGCCAGCAGCTGTGGGACCCGG 480
C Y N G M C L T Y Q E Q C Q Q L W G P G 160

AGCCCGACCTGCCCTGACCTCTGCTTCGAGAAGGTGAATGTGGCAGGAGACACCTTTGG 540
A R P A P D L C F E K V N V A G D T F G 180

AAACTGTGGAAGGACATGAATGGTGAACACAGGAAGTGCAACATGAGAGATGCCGAAGTG 600
N C G K D M N G E H R K C N M R D A K C 200

TGGGAAGATCCAGTGTGAGAGCTCTGAGGCCCCGGCCCTGGAGTCCAAACGGGTGCCCAT 660
G K I Q C Q S S E A R P L E S N A V P I 220

TGACACCACTATCATGAATGGGAGGCAGATCCAGTGCCGGGGCACCACGCTCTACCG 720
D T T I I M N G R Q I Q C R G T H V Y R 240

AGGTCTGAGGAGGGGTGACATGCTGGACCCAGGGCTGGTGATGACTGGAACCAAGTG 780
G P E E E G D M L D P G L V M T G T K C 260

TGGCTACAACCATATTTGCCTTGAGGGGCAGTGCAGGAACACCTCCTTCTTTGAAACTGA 840
G Y N H I C L E G Q C R N T S F F E T E 280

[X] 2 4 e

AGAACGGCGTGCTTGTGTCTGTGCTGGGGACCAACCATGCGTGTGGACATTCTTGCCC 2400
TGGGCGTGAGCGTCACCTTCAATGGCCAAGTCTTCCAGGCCCGGCTGCCCTACAGCCCTCT 2460
TCCACAACAACACCGAGGGCCAGTGCGGCACCTGCACCAACAACCAAGGGACGACTGTC 2520
TCCAGCGGGACGGAAACCACTGCCGCCAGTTGCAAGGACATGGCCCAAGACGTGGCTGGTCC 2580
CCGACAGCAGAAAGGATGGCTGCTGGGCCCCGACTGGGCACACCCCCCACTGCCAGCCCCCG 2640
CAGCCCCGGTGTCTAGCACACCCACCCCCG 2669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. C12N15/12, C07K14/47, C07K14/435, C12P21/08, C07K16/18, C12N1/21, C12P21/02, A61K38/17, A61K39/395, A61K31/70, C12N5/12 // (C12P21/02, C12R1:19), According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C12N15/12, C07K14/47, C07K14/435, C12P21/08, C07K16/18, C12N1/21, C12P21/02, A61K38/17, A61K39/395, A61K31/70, C12N5/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE, WPI, WPI/L, BIOSIS PREVIEWS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/ Y/ A	Cell Structure and Function 20 (6) (1995) T. Yagami-Hiromasa, et al. "Meltrin α , A Novel Metalloprotease-Disintegrin, Participates in Myotube Formation" p. 585 2A-1345	1, 6-10, 13, 18-20, 22, 23-25, 27-37, 40, 41/ 2-5, 11-17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48
X/ Y/ A	Cell Structure and Function 20 (6) (1995) T. Kurisaki et al. "Cloning of Meltrins, Novel Members of Metalloprotease-Disintegrin Family Involved in Myogenesis" p. 585 2A-1330	1, 2, 4, 6-14, 16, 18-21, 23-25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48
X/ Y/	Nature 377 (1995) T. Yagami-Hiromasa, et al. "A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion" p. 652-656	1, 2, 4, 6-14, 16, 18-25, 27-41/ 3, 5, 11-13,

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search January 16, 1997 (16. 01. 97)	Date of mailing of the international search report January 28, 1997 (28. 01. 97)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

24c

```

AGGCTGTGGGAAGAAGTGCAATGGCCATGGGGTCTGTAAACAACCAAGAACTGCCACTG      900
G C G K K C N G H G V C N N N Q N C H C      300

CCTGCCGGGCTGGGCCCCGCCCTTCTGCAACACACCGGGCCACGGGGGCAGTATCGACAG      960
L P G W A P P F C N T P G H G G S I D S      320

TGGGCCCTATGCCCCCTGAGAGTGTGGGTCCTGTGGTAGCTGGAGTGTGGTGGCCATCTT      1020
G P M P P E S V G P V V A G V L V A I L      340

GGTGCTGGCGGTCCTCATGTGCTGATGTACTACTGTCTGCAGACAGACAACAAGTAGGCCA      1080
V L A V L M L M Y Y C C R Q N N K L G Q      360

ACTCAAGCCCTCAGCTCTCCCTTCCAAGCTGAGGCAACAGTTCAGTTGTCCCTTCAGGGT      1140
L K P S A L P S K L R Q Q F S C P F R V      380

TTCTCAGAACAGCGGGACTGGTCATGCCAACCCCACTTTCAAGCCGGGAATTCCGGGCCCC      1200
S Q N S G T G H A N P T F K P E F R A P      400

CCACAGCCCCACACCACCATGACAAGGGCCACCAATTCCACGGCCACACCCCTCCTCCACTC      1260
H S P H H H D K G H Q F H G H T L L H S      420

```

2 4 d

TGGGGACGACCCGGATCCTCACTGAGCTGACCACAACAGCCACTACAACCTGCAGCCCACTG	1320
G D D P D P H *	427
GATCCACGGCCACCCCTGTCTCTCCACCCCAAGGACCACTGGATCCTCACAGAGCCGAGCA	1380
CTATAGCCACCGTGATGGTGGCCCAACCGGTTCCACGGCCACCGCCTCCTCCACTCTGGGAA	1440
CAGCTCACACCCCCAAAGTGGTGACCAACCATGGCCACTATGCCACAGCCACTGCCCTCCA	1500
CGGTTCCCAAGCTCGTCCACCGTGGGACCAACCGCACCCCTGCAGTGCTCCCCAGCAGCC	1560
TGCCAACCTTCAGCGGTGTCCACTGTGTCTCTCAGTCCTCACCAACCTGAGACCCCACTG	1620
GCTTCCCCAGCTCCCACTTCTCTACTCCCTGCTTCTGCAGGGCAATTTGGACAGTTTTTCT	1680
CGCCCGGGGAAGTCACTACAATAAGACCGACCGAGCCGGCTGCCATTTCTACGCAGTGT	1740
GCAATCAGCACTGTGACATTGACCGCTTCCAGGGGCGCTGTCCCACCTCCCCACCGCCAG	1800
TGTCTCCGCCCCGCTGTCTCGCCCTCCCCCTGGCTGTGACAAATGCCATCCCTC	1860
TCCGGCAGGTGAATGAGACCTGGACCCCTGGAGAACTGCACGGTGGCCAGGTGCGTGGGTG	1920
ACAACCGTGTCTGCTGGACCCCAAGCCTGTGGCCCAACGTCACTGCGTGAACAAGC	1980
ACCTGCCCCATCAAAGTGTGGGACCCGAGCCAGCCCTGTGACTTCCACTATGAGTGGGAGT	2040
GCATCTGCAGCATGTGGGGGGCTCCCACTATTCCACCTTTGACGGCACCTCTTACACCT	2100
TCCGGGGCAACTGCACCTATGTCCTCATGAGAGAGATCCATGCACGCTTTGGGAATCTCA	2160
GCCTCTACCTGGACAACCACTACTGCACGGCCTCTGCCACTGCCGGCTGCCCGCCGCTGCC	2220
CCCCGGCCCTCAGCATCCCACTACAAGTCCATGGATATCGTCTCTCACTGTCACCATGGTGC	2280
ATGGGAAGGAGGAGGCCCTGATCCTGTTTGACCACAAATTCGGGTGAGCAGCGGTTTCAGCA	2340

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03017

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A		15, 17, 20, 21, 23-25, 27-39/ 26, 42-48
P,X/ P,Y	"Generalized Research Report in Fiscal Years Heisei 5 to 7, Morphological and Biochemical and Molecular Biological Basic Research on Muscular Dystrophy", (03. 96) Junko Fujisawa, and others "Molecular Mechanism of Differentiation and Formation of Skeletal Muscle" p. 85-88	1, 2, 4, 6-14, 16, 18-25, 17-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20, 21, 23-25, 27-39
P,X	Genomics <u>34</u> (3) (15. 06. 96) C. Cho et al. "Chromosomal Assignment of Four Testis-Expressed Mouse Genes from a New Family of Transmembrane Proteins (ADAMs) Involved in Cell-Cell Adhesion and Fusion" p. 413-417	1, 6-12
P,X/ P,Y	Experimental Medicine <u>14</u> (10) (01. 07. 96) Tomohiro Kurizaki, Junko Fujisawa (Sebara) "A Novel Cellular Adhesive Molecule Meltrin belonging to Metalloprotease Dysintegrin Family" p. 1352-1356	1, 2, 4, 6-14, 16, 18-25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20, 21, 23-25, 27-39
P,X	Biochemistry <u>68</u> (8) (08. 96) Tsuyoshi Endo "ADAM Family and Cell Fusion" p. 1453-1458	1, 6-12
A	Proc. Natl. Acad. Sci. USA <u>91</u> (1994) G. Weskamp et al. "A family of cellular proteins related to snake venom disintegrins"	1 - 48

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/03017

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(C12N1/21, C12R1:19), (C12P21/08, C12R1:91)

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl[*] C12N15/12, C07K14/47, C07K14/435, C12P21/08, C07K16/18, C12N1/21, C12P21/02, A61K38/17, A61K39/395, A61K31/70, C12N5/12 // (C12P21/02, C12R1:19), (C12N1/21, C12R1:19), (C12P21/08, C12R1:91)</p>											
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))</p> <p>Int. Cl[*] C12N15/12, C07K14/47, C07K14/435, C12P21/08, C07K16/18, C12N1/21, C12P21/02, A61K38/17, A61K39/395, A61K31/70, C12N5/12</p>											
<p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p>											
<p>国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)</p> <p>CAS ONLINE, WPI, WPI/L, BIOSIS PREVIEWS</p>											
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求の範囲の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X/ Y/ A</td> <td>Cell Structure and Function 20 [6] (1995) T.Yagami-Hiromasa, et al 「HELTRINα, A NOVEL METALLOPROTEASE-DISINTEGRIN, PARTICIPATES IN MYOTUBE FORMATION」 p.585 2A-1345</td> <td>1.6-10, 13, 18-20, 22, 23-25, 27-37, 40, 41/ 2-5, 11-17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48</td> </tr> <tr> <td>X/ Y/ A</td> <td>Cell Structure and Function 20 [6] (1995) T.Kurisaki et al 「CLONING OF MEL TRINS, NOVEL MEMBERS OF METALLOPROTEASE-DISINTEGRIN FAMILY INVOLVED IN MYOGE NESIS」 p.585 2A-1330</td> <td>1, 2, 4, 6-14, 16, 18 -21, 23-25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	X/ Y/ A	Cell Structure and Function 20 [6] (1995) T.Yagami-Hiromasa, et al 「HELTRIN α , A NOVEL METALLOPROTEASE-DISINTEGRIN, PARTICIPATES IN MYOTUBE FORMATION」 p.585 2A-1345	1.6-10, 13, 18-20, 22, 23-25, 27-37, 40, 41/ 2-5, 11-17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48	X/ Y/ A	Cell Structure and Function 20 [6] (1995) T.Kurisaki et al 「CLONING OF MEL TRINS, NOVEL MEMBERS OF METALLOPROTEASE-DISINTEGRIN FAMILY INVOLVED IN MYOGE NESIS」 p.585 2A-1330	1, 2, 4, 6-14, 16, 18 -21, 23-25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号									
X/ Y/ A	Cell Structure and Function 20 [6] (1995) T.Yagami-Hiromasa, et al 「HELTRIN α , A NOVEL METALLOPROTEASE-DISINTEGRIN, PARTICIPATES IN MYOTUBE FORMATION」 p.585 2A-1345	1.6-10, 13, 18-20, 22, 23-25, 27-37, 40, 41/ 2-5, 11-17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48									
X/ Y/ A	Cell Structure and Function 20 [6] (1995) T.Kurisaki et al 「CLONING OF MEL TRINS, NOVEL MEMBERS OF METALLOPROTEASE-DISINTEGRIN FAMILY INVOLVED IN MYOGE NESIS」 p.585 2A-1330	1, 2, 4, 6-14, 16, 18 -21, 23-25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20-25, 27-39/ 26, 42-48									
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>											
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリー文献</p>											
<p>国際調査を完了した日</p> <p>1 6 . 0 1 . 9 7</p>		<p>国際調査報告の発送日</p> <p>28.01.97</p>									
<p>国際調査機関の名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/J P)</p> <p>郵便番号 1 0 0</p> <p>東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員)</p> <p>爾藤 真由美 印</p> <p>電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 9</p>									

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
X/ Y/ A	Nature 377 (1995) T.Yagami-Hiromasa, et al 「A metalloprotease-disintegrin participating in myoblast fusion」 p.652-656	1, 2, 4, 6-14, 16, 18 -25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20, 21, 23-25, 27- 39/ 26, 42-48
P.X/ P.Y	筋ジストロフィーの形態学的及び生化学・分子生物学的基礎研究 平成5-7年度総 括研究報告書 (03.96) 藤沢淳子 他 「骨格筋分化・形成の分子機構」 p.85-88	1, 2, 4, 6-14, 16, 18 -25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20, 21, 23-25, 27- 39
P.X	Genomics 34 [3] (15.06.96) C.Cho et al 「Chromosomal Assignment of Four Test is-Expressed Mouse Genes from a New Family of Transmembrane Proteins (ADAMs) Involved in Cell-Cell Adhesion and Fusion」 p.413-417	1, 6-12
P.X/ P.Y	実験医学 14 [10] (01.07.96) 栗崎知浩, 藤沢 (瀬原) 淳子 「メタロプロテアーゼ ・ディスインテグリンファミリーに属する新しい細胞接着分子メルトリン(meltrin) 」 p.1352-1356	1, 2, 4, 6-14, 16, 18 -25, 27-41/ 3, 5, 11-13, 15, 17, 20, 21, 23-25, 27- 39
P.X	生化学 68 [8] (08.96) 遠藤剛 「ADAMファミリーと細胞融合」 p.1453-1458	1, 6-12
A	Proc.Natl.Acad.Sci.USA 91 (1994) G.Weskamp et al 「A family of cellular prot eins related to snake venom disintegrins」	1-48